



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİNİN RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Nilgün KULA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nejat NARLI**

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenerek tez çalışmamın yürütölmesini üstlenen, çalışmamız boyunca hoşgörüsünü, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen, fikirlerini paylaşan tez hocam Prof. Dr. Nejat Narlı'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki bilgi ve becerilerimi kazanmam konusunda emekleri olan değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

İstatistikleri yaparken bütün yoğunluklarına rağmen yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İlker Ünal ve ekibine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında ve her konuda desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle her zaman yanımda olan aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım annem, babam, kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı	3
2.2. Respiratuvar Distres Sendromu.....	3
2.2.1. Akciğer Gelişimi	4
2.2.2. Sürfaktan.....	6
2.2.3. İnsidans.....	7
2.2.4. Patofizyoloji	8
2.2.5. Respiratuvar Distres Sendromu Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	11
2.2.5.1. Prematürite.....	11
2.2.5.2. Cinsiyet	12
2.2.5.3. Etnik Köken	12
2.2.5.4. Çoğul Gebelik	12
2.2.5.5. Sezaryen Doğum.....	13
2.2.5.6. Beslenme.....	13
2.2.5.7. Kordon Klemplenme Zamanı	13
2.2.5.8. Maternal Diyabet	14
2.2.5.9. Maternal Hipertansiyon	14
2.2.5.10. Genetik Predispozisyon	15
2.2.5.11. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı	15
2.2.5.12. Sigara	16
2.2.5.13. Hipotermi	16
2.2.5.14. Diğer Risk Faktörleri	16
2.2.6. Klinik Bulgular	17
2.2.7. Laboratuvar Bulguları	17
2.2.8. Radyolojik Bulgular	17
2.2.9. Ayırıcı Tanı	18
2.2.10. Respiratuvar Distres Sendromunun Tedavisi	19
2.2.10.1. Prenatal Bakım.....	19
2.2.10.2. Doğum Odası Yaklaşımı.....	20
2.2.10.3. Genel Destek Tedavisi	20
2.2.10.4. Sürfaktan Tedavisi	21
2.2.10.5. Non-invaziv Solunum Desteği.....	23
2.2.10.6. Mekanik Ventilasyon Stratejileri	23
2.2.10.7. Farmakolojik Tedaviler.....	24
2.2.10.8. Komplikasyonlar.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması	26

3.2. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hastaların Genel ve Demografik Özellikleri.....	30
4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	36
4.3. Risk Faktörü Annede Gestasyonel Hipertansiyon/Preeklampsi Olanların Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	43
4.4. Risk Faktörü Annede İdar Yolu Enfeksiyonu Olanların Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması	46
4.5. Annede Sigara İçimi Olan Grubun Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması	48
4.6. Annede Gestasyonel Diyabet Olanların Kontrol Grubu ve Diğer Risk Faktörleri İle Karşılaştırılması	51
4.7. Risk Faktörü Olarak Çoğul Gebelik Olanların Kontrol Grubu ve Diğer Risk Faktörleri İle Karşılaştırılması	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	83
8.1. Ek 1. Etik Kurul Raporu.....	83
8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu	84
9. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler	11
Tablo 2. Vücut kitle indeksi'ne göre erişkinlerde sınıflandırma	28
Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	36
Tablo 4. Vaka grubu (n=67) ve kontrol grubunun (n=61) maternal yaş, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre karşılaştırılması	36
Tablo 5. Vaka ve kontrol grupların doğum şekline göre dağılımı.....	37
Tablo 6. Vaka ve kontrol grubunun gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması	37
Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunda annenin ilaç kullanımının karşılaştırılması	37
Tablo 8. Vaka ve kontrol grubunun antenatal steroide göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 9. Vaka ve kontrol grubunun annenin VKİ'ne göre karşılaştırılması	38
Tablo 10. Vaka (n = 67) ve kontrol grubunun (n = 61) mekanik ventilatör süresi, toplam oksijen alma süresi, TPN süresi ve antibiyotik kullanım süresine göre karşılaştırılması	39
Tablo 11. Vaka ve kontrol grubunun hastanede yatış süresine göre karşılaştırılması	39
Tablo 12. Vaka ve kontrol grubunun uygulanan sūrfaktan dozuna göre karşılaştırılması	40
Tablo 13. Vaka ve kontrol grubunun birinci dakika APGAR süresine göre karşılaştırılması	41
Tablo 14. Vaka ve kontrol grubunun 5. Dakika APGAR skorunun karşılaştırılması.....	41
Tablo 15. Vaka ve kontrol grubunun prematüriteliğin uzun dönem sorunlarına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. Vaka ve kontrol grubunun prematüriteliğin akut dönem sorunların göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 17. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubunun maternal yaş, gebelik haftası, doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması	43
Tablo 18. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 19. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında hastanede yatış süresi, mortalite ve SNAP-PE II skorlamasının karşılaştırılması.....	45
Tablo 20. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması	45
Tablo 21. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması	45
Tablo 22. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör mod ve süresinin karşılaştırılması	46
Tablo 23. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması, mortalite ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 24. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması	47
Tablo 25. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması	47
Tablo 26. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 27. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 28. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması	50
Tablo 29. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması	50
Tablo 30. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, hastanede yatış süresi, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması	51
Tablo 31. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması, mortalite ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 32. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması	52

Tablo 33. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması	52
Tablo 34. Annede çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, hastanede yatış süresi, mekanik ventilatör süresi karşılaştırılması.....	53
Tablo 31. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması	54
Tablo 32. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması	54
Tablo 33. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması	54



ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sürfaktanın yapısında yer alan komponentler ve oranları.....	7
Şekil 2. RDS patofizyolojisini gösteren akış diyagramı	9
Şekil 3. RDS'nin histolojik görüntüsü.....	11
Şekil 4. Respiratuvar distres sendromunda ön-arka akciğer grafisi.....	18
Şekil 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	30
Şekil 6. Hastaların risk faktörlerine göre dağılımı	31
Şekil 7. Gebelik haftasına göre dağılım.....	31
Şekil 8. Maternal yaşa göre dağılım	32
Şekil 9. Antenatal streoid tedavisi kullanımı	33
Şekil 10. Prematüriteliğin akut ve uzun dönem sorunları.....	34
Şekil 11. SNAP-PE II skorlaması ile prognozun değerlendirilmesi.....	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
C/S	: Sezaryen
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DPPK	: Dipalmitoilfosfatidilkolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	: gebelik Haftası
HFJV	: Yüksek Frekanslı Jet Ventilasyon
HFOV	: Yüksek Frekanslı Osilatuvar Ventilasyon
HMD	: Hiyalen Membran Hastalığı
IRDS	: İnfantil Respiratuvar Distres Sendromu
İVK	: İntraventriküler Kanama
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı
MAP	: Ortalama Hava Yolu Basıncı
NCPAP	: Nazal Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NO	: Nitrik Oksit
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
PDA	: Patent Duktus Arteriyozis
PEEP	: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç
PIP	: Tepe İnspiratuvar Basınç
PTE	: Fosfatidiletanolamin
PTG	: Fosfatidilgliserol
PTI	: Fosfatidilinozitol
PTK	: Fosfatidilkolin
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP	: Prematür Retinopatisi
SGA	: gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
SP-A	: Sürfaktan Protein A
SP-B	: Sürfaktan Protein B
SP-C	: Sürfaktan Protein C
SP-D	: Sürfaktan Protein D
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması



ÖZET

Maternal Risk Faktörlerinin Respiratuvar Distres Sendromu Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada 26-32 gebelik haftasında doğan ve respiratuvar distres sendromu kliniği olan prematüre bebeklerdeki maternal risk faktörlerinin respiratuvar distres sendromu kliniği, prognozu üzerine etkisini ve prematüriteliğin akut ve uzun dönem sorunlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine yatırılmış 26-32 gebelik haftaları arasında olan 128 respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeğin retrospektif olarak epikriz bilgilerinden; demografik özellikleri, doğum tarihi, gebelik haftaları, antenatal steroid kullanımı, anne yaşı, annedeki hastalık, ilaç ve madde kullanımı öyküleri, doğum şekli, cinsiyet, doğumdaki ölçümleri, APGAR skorları, yapılan tedaviler, prognoz, ventilatörde kalma süresi, hastanede yatış süresi veri toplama formlarına kaydedildi. Respiratuvar distres sendromu tanısı olanlardan tek bir maternal risk faktörü taşıyanlar vaka grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise maternal risk faktörü taşımayan respiratuvar distres sendromu'li hastalardan oluştu.

Bulgular: Anne vücut kitle indeksi ile vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0,043$). Gruplar ile nazal CPAP ve nazal SIMV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,044$). Toplam oksijen alma süresi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($p=0,047$). Hastanede yatış süresi ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,041$). Risk faktörü olarak gestasyonel diyabeti olanlar ile kontrol grubu arasında konvansiyonel modda ortalama izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$). Lojistik regresyon analizi ile vaka ve kontrol grupları arasında etkili bağımsız değişkenler konvansiyonel mod süresi ($p=0,042$), HFOV süresi ($p=0,010$), toplam oksijen alma süresi ($p=0,005$) bulundu. Lojistik regresyon analizi sonucunda prognoz üzerinde en etkili değişkenler doğum ağırlığı ($p=0,008$), hastanede yatış süresi ($p<0,05$) ve konvansiyonel mod süresi ($p=0,006$) bulundu.

Sonuç: Risk faktörü olan grubun daha fazla oksijene ihtiyaç duyması, mekanik ventilatör süresinde artış, hastanede yatış süresinin uzaması, prematüre sorunları ve komplikasyonların daha fazla görülmesi gibi sonuçlar nedeniyle bu risk faktörlerine sahip gebelerin izlenmesinde dikkatli olunması, gebelerin preterm doğuma ve olası risklerine karşı bilgilendirilmeleri gerekir.

Anahtar sözcükler: Respiratuvar distres sendromu, maternal risk faktörleri, prematürite, prematüritelik sorunları, sigara

ABSTRACT

The Effect of Maternal Risk Factors on Respiratory Distress Syndrome

Objective: In this study, we aimed to evaluate the effects of maternal risk factors on premature infants with respiratory distress syndrome, 26-32 gestational weeks, on the prognosis of respiratory distress syndrome and the acute and long term problems of prematurity.

Materials and Methods: Retrospective epicrisis data of 128 respiratory distress syndrome patients between the dates of 26-32 gestations admitted to Çukurova University Medical Faculty Hospital Newborn Intensive Care Unit between 01 January 2014 and 31 December 2017; data collection, antenatal steroid use, maternal age, maternal disease, drug and substance use history, maternal age, gender, maternal measurements, APGAR scores, treatment, prognosis, duration of stay in the ventilator, registered in their forms. The case group consisted of those who had a single maternal risk factor from those with respiratory distress syndrome. The control group consisted of patients with respiratory distress syndrome without maternal risk factors.

Results: There was a statistically significant difference between the maternal body mass index and the case and control groups ($p=0.043$). There was a statistically significant difference between the groups and nasal CPAP and nasal SIMV duration ($p=0.044$). There was a statistically significant relationship between total oxygen uptake and the groups. ($p=0.047$). There was a significant relationship between the length of hospitalization and the groups ($p=0.041$). There was a statistically significant difference between the control group and the gestational diabetics in terms of the mean duration of follow-up in the conventional mode ($p=0.040$). Logistic regression analysis revealed that the most effective independent variables between case and control groups were the duration of conventional mode ($p=0.042$), the duration of HFOV ($p=0.010$), and the duration of total oxygen uptake ($p=0.005$). As a result of logistic regression analysis, the most effective variables on prognosis were birth weight ($p=0.008$), hospitalization time ($p < 0.05$) and conventional mode time ($p = 0.006$).

Conclusion: Risk factor group needs more oxygen, increase in mechanical ventilator duration, length of hospitalization, premature problems and complications are more common, pregnancy follow-ups should be regularly informed about the preterm birth and possible risks of the pregnancies.

Key words: Respiratory distress syndrome, maternal risk factors, prematurity, prematurity problems, smoking

1. GİRİŞ

Respiratuvar distres sendromu (RDS) doğumla beraber veya doğumdan sonra kısa bir süre içerisinde başlayan, hayatın ilk iki gününde giderek ağırlaşan pulmoner yetmezlik tablosudur ve preterm bebeklerde morbidite ve mortalitenin temel nedenidir.¹ Bu tablo akciğerin yapısal immatüritesi ile beraber alveoler sürfaktanın eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle gestasyonel haftanın azalmasıyla birlikte RDS sıklığı artmaktadır.² Bu risk gebelik haftası 25 hafta olan bir prematüre bebekte % 80-90 arasında iken, gebelik haftası 35-36 hafta olan bir prematüre bebekte % 3-10 arasındadır. Hastalığın şiddeti de düşük gebelik haftası, perinatal asfiksi, erkek cinsiyet, hipotermi ve sezaryen doğum ile artmaktadır. RDS prognozundaki olumlu gelişmeler esas olarak maternal steroid tedavisi ile fetal pulmoner maturasyonun artırılmasına ve postnatal sürfaktan tedavisine bağlıdır.³⁻⁵ RDS'nin klasik bulguları genellikle yaşamın ilk dört saati içinde çıkan ve 24 saat kadar devam eden ekspiratuvar inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, takipne (>60/dakika), sistemik hipotansiyon, solunum seslerinde azalma, raller, periferik ödem, santral siyanoz ve oligüridir. Tipik RDS vakalarında belirgin hiperkarbi ve hafif metabolik asidoz (laktik asidoz), hafif veya orta derecede hipoksemi vardır.⁶ En önemli risk faktörü prematüritedir. Erkek cinsiyette, beyaz ırkta, çoğul gebelikte, ikiz gebelikte ikinci ve doğum ağırlığı yüksek olan bebekte, doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğumlarda, diyabetik anne bebeklerinde, gebeliğin intrahepatik kolestazında RDS gelişme riski daha yüksektir. İntrapartum asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner kanama, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazide sekonder sürfaktan eksikliği gelişebilir. Ayrıca sürfaktan sentezini ve salınımını inhibe eden hipotermi, hipoksi ve asidoz gibi faktörler de RDS şiddetini artırır. Sürfaktan protein-B'nin kısmi veya tam eksikliğine neden olan genetik mutasyonlar da term bebeklerde RDS'e yol açabilir.⁷ İkiz gebeliklerde, ikinci bebekte ve doğum ağırlığı yüksek olan bebekte RDS gelişme riski daha yüksektir.⁸ Curet ark. maternal sigara içimi olmayan bebeklerde RDS insidansının, maternal sigara içimi olan bebeklerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.⁹ Herhangi bir gebelik haftasında, özellikle doğum eylemi olmadan sezaryen ile doğurtulan bebeklerde, vajinal yol ile doğan bebeklere göre RDS sıklığı yüksektir.¹⁰ Diyabetik anne bebeklerinde aynı gebelik yaşındaki sağlıklı anne

bebeklerine göre RDS gelişme tehlikesi çok daha yüksektir.¹¹ Chang ve arkadaşları preeklampatik çok erken prematür bebeklerde RDS riskinin arttığını göstermişlerdir. 24 ile 36 hafta arasında doğmuş bebeklerin değerlendirildiği çalışmada preeklampatik anneden doğmanın tek başına RDS riskini 1,35 kat artırdığı, bebek 32 haftanın altında ise 1,93 kat artırdığı gösterildi.¹² Tedavinin esasını sürfaktan tedavisi oluşturmakla birlikte mekanik ventilasyon, sıvı-elektrolit ve asidoz tedavisi, gerekli durumlarda inotropik ve antibiyotik tedavisi ve sedasyon/analjezik tedavi çok önemlidir.¹³ RDS olan bebeklerde gözlenen başlıca komplikasyonlar kronik akciğer hastalığı (KAH), intraventriküler kanama (İVK), prematürel retinopatisi (ROP) ve ölümdür.¹⁴

Bu çalışmada 26-32 gebelik haftasında doğan ve RDS kliniği olan prematüre bebeklerdeki maternal risk faktörlerinin RDS seyri ve prognozu üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda neonatal dönemde görülen prematüriteliğin akut ve uzun dönem sorunları değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının bebeklerin doğumunun zamanlaması ile ilgili kararların alınmasında ve gelişebilecek sorunların erken fark edilmesinde yol gösterici olması amaçlanmıştır. Sonuçlarının gebe takibi ve bebek sağlığı takibine katkısı olacağını düşünmekteyiz. Ortaya çıkabilecek sorunların erken fark edilmesi ve tedavisi açısından prematürel sorunları konusunda deneyimli kişilerce izlenmeleri gerekmektedir. Bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler ne kadar iyi belirlenirse ortaya çıkabilecek problemlerle o kadar iyi mücadele edilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, son adet döneminin ilk gününden itibaren, 37 haftadan önce canlı doğan tüm bebekler ‘prematüre’ olarak tanımlanmıştır. 2500 gramın altındaki doğumları düşük doğum ağırlıklı (DDA) yenidoğanlar olarak tanımlarken; 1000-1499 gram arasında doğan yenidoğanları çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA); 1000 gramın altında doğan yeni doğanları ise aşırı düşük doğum ağırlıklı olarak (ADDA) tanımlanmıştır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi arttıkça düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya geliş oranları düşmektedir. Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların oranı % 7 iken, orta gelişmişlik seviyesindeki ülkelerde bu oran % 16,5’dir. Gelişmemiş ülkelerde ise bu oran daha da artmakta ve % 18,6 seviyesine ulaşmaktadır. 2007 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde prematüre doğum oranı % 12,7 olarak rapor edilmiştir. DDA yenidoğanların oranı % 8,2 iken ÇDDA yenidoğan oranı % 1,4 olarak bildirilmiştir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 sonuçlarına göre ülkemizde DDA yenidoğanların oranı % 11 olarak rapor edilmiştir. TNSA 2013 sonuçlarına göre ise DDA yenidoğanların oranı % 10’dur.^{13,15,16} Preterm doğum, perinatal mortalitenin önemli bir nedenidir. Erkan tanı koyulup tedavi edilerek perinatal morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir.¹⁷

2.2. Respiratuvar Distres Sendromu

RDS prematürelerde en sık mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklardan birisidir. Görülme sıklığı gebelik haftası ile ters orantılıdır, gebelik haftası azaldıkça RDS sıklığı artar.¹⁸ RDS, infantil RDS (IRDS) olarakta isimlendirilen, önceden idiyopatik RDS veya hiyalen membran hastalığı (HMD) olarak bilinen yenidoğanları etkileyen en yaygın hastalıktır. 1903’de Hochheim tarafından hiyalen membranın ilk tanımından bu yana birincil nedene ilişkin bir takım spekülasyonlar ve teoriler gelişti. Kurt von Neergaard, İsviçre’de çalışan Alman doğumlu bir fizyolog, 1929’da hava ile akciğerlerin genişlemesi sırasında basınç-hacim eğrilerini geliştirdi. 1950’lerin başında, Clements, Pattle ve diğerleri, akciğerlerin alveolar yüzeyinde, dinamik sıkıştırma

üzerine yüzey gerilimini düşük bir düzeye indirgeyebilen ince bir malzeme tabakasının varlığını tanımladılar.¹⁹ 1959'da Avery ve Mead, HMD'den ölmekte olan bebeklerin solunum yollarının yetersiz sürfaktana sahip olduğunu keşfettiler.¹⁸ Bu bulgu birkaç yıl sonra, dipalmitoil fosfatidil kolin olduğu düşünülen sürfaktanın, RDS'li preterm bebeklerin hava yollarına nebülize edildiğinde doğrulandı ve test edildi. Ancak sonuçlar hayal kırıklığı yarattı.²⁰ Avery ve arkadaşlarınca RDS olan vakaların akciğerlerinde sürfaktanın az olduğunun gösterilmesinden sonra hastalığın görülme sıklığının akciğer maturasyonu ve fonksiyonu ile ilgili olması, çalışmaları bu konu üzerine yoğunlaştırmıştır.¹⁸ Amerika başkanı John F Kennedy'nin oğlu Patrick Bouvier Kennedy, 7 Ağustos 1963'te 34. gebelik haftasında yaklaşık 1860 g olarak doğdu. Doğumdan hemen sonra Boston Çocuk Hastanesine nakledildi ve burada 2 gün sonra HMD'den öldü. Patrick Kennedy'nin HMD tarafından ölümü hastalığa karşı halkın bilinirliğini artırdı ve tedavisine yönelik daha fazla araştırma başlatıldı. Birkaç yıl içinde, RDS'yi tedavi etmek için sentetik sürfaktanın kullanımını bildiren iki deneme yayınlandı.²¹ Avery ve Mead ardından da Enhorning ve ark. tarafından RDS'de esas mekanizmanın sürfaktan eksikliği olduğu gösterildikten sonra Fujiwara ve ark. tarafından 1980'de ilk kez tedavide ekzojen sürfaktan kullanıldı.^{22,23}

2.2.1. Akciğer Gelişimi

Normal fetal akciğer gelişiminin bilinmesi akciğer immatüriteden kaynaklanan yetersiz sürfaktan madde aktivitesine bağlı olarak yenidoğan RDS'sinin patofizyolojisini anlamak için önemli bir konudur. Solunum sistemi, hava iletimi ve değişimi unsurlarından oluşur. Çevreden oksijen alımı ve karbondioksit giderimi, hücresel aerobik metabolizma ve asit-baz dengesini korumaya hizmet eder. Etkin bir şekilde bu işlemleri gerçekleştirmek, normal yapısal ve hücresel gelişim için şarttır. Solunum sistemi normalde beş evreden oluşur: embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveoler.²⁴

Embriyonik evre (3-7 hafta)- Akciğer büyümesi, ilkel solunum divertikülü veya akciğer tomurcuğu adı verilen ön bağırsağın ventral duvarından gelen küçük bir divertikülün ortaya çıkışı ile gebeliğin üçüncü haftasında başlar. Bu, ventral kaudal yönde çevresindeki mezoderm içine uzanır ve ilkel özofagusa anterior ve paralel olarak büyür. Birkaç gün içinde, divertikül ve ön bağırsak arasındaki koridor, gelecekteki

hipofarinks ve larenks alanında kalan tek lümenli bağ ile kapanır.²⁵ 28. gestasyonel haftada solunum divertikülü sağ ve sol primer bronşiyal tomurcuklara ayrılır. Bunu, beşinci haftanın civarında gerçekleşen ve ikincil bronşiyal tomurcukları veren ikinci bir dallanma turu izler. Son olarak, üçüncü dallanma postkonsepsiyonun altıncı haftasında gerçekleşir. Solunum sisteminin vasküler bileşenleri altıncı aortik kemerden dallar halinde oluşan pulmoner arterler ile gelişmeye başlarken, pulmoner venler gelişmekte olan kalpten ortaya çıkar.²⁶ İlkel akciğer tomurcuğu, endodermden türetilmiş epitel ile kaplıdır ve bu da hava yollarını ve alveolleri örten epitel olacaktır. Akciğer tomurcukları, kan damarlarına, düz kaslara, kıkırdak ve diğer bağ dokularına farklılaşacak olan çevresindeki mezodermal hücrelere doğru büyür. Ektoderm sonunda akciğerin innervasyonuna neden olur.²⁴

Psödoglandüler evre (5-17 hafta)- Psödoglandüler fazda akciğer, geniş bir mezenkim bölgesi ile çevrelenmiş çok sayıda epitel tübülünden oluşur ve gland şeklinde bir görünüm kazanır. Bu aşamada hücresel çoğalma hızla artar, tüm bronş bölünmeleri ancak mevcut solunum yollarının uzaması ve genişlemesiyle ortaya çıkan büyüme ile tamamlanır. Intrapulmoner arteriyel sistem, bronşiyal ve bronşiyoler tübüller ile paralel olarak dallanmaya başlar. Solunum yolu epiteli, proksimal solunum yollarında görülen silia ile farklılaşmaya başlar ve kıkırdak hava yollarını desteklemek için gelişmeye başlar. Eşzamanlı olarak, plöroperitoneal kıvrımların kapanmasıyla tamamlanır.²⁴

Kanaliküler evre (16-26 hafta)- Bu evrede akciğerin gaz değişim kısmı ve vasküler yapıları oluşmaktadır. Havayollarının farklılaşması, lümenin genişlemesi ve küboidal epitelin incilmesi ile başlamaktadır. Zengin vasküler yapının gelişimi ve mezenşimin göreceli olarak azalması ile kapiller yapılar havayolu epiteline yaklaşmaktadır. Asinüsleri belirleyen primitif respiratuvar bronşiyoller oluşmaya başlamaktadır. 22. ile 24. haftalar arasında asiner epitelin düzlenmesi, tip 2 pnömositlerin başlangıç farklılaşmasını göstermektedir. Tip 2 pnömositler sürfaktan üretirken, tip 1 pnömositler gaz değişiminden sorumludur.²⁷

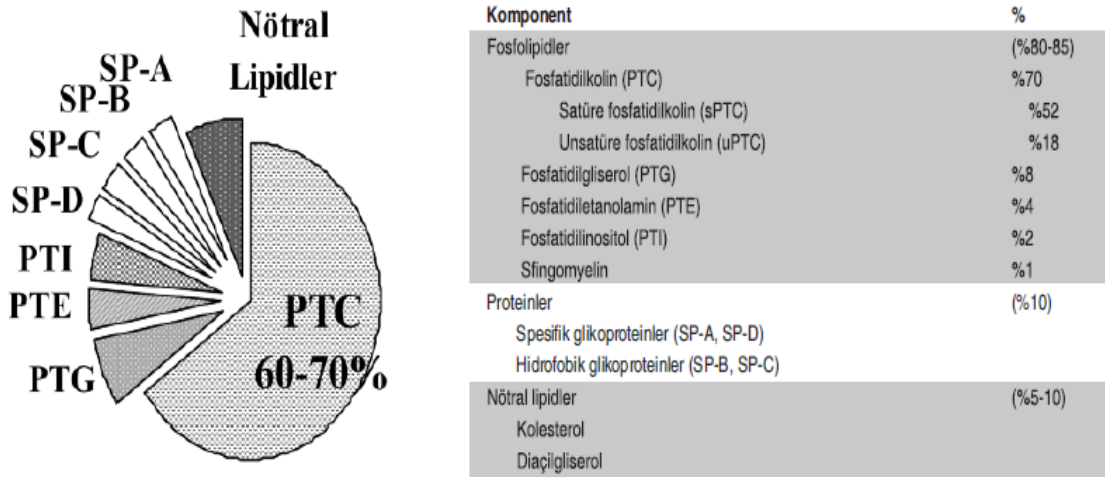
Sakküler evre (24-38 hafta)- Sakküler evrenin başında, havayolları düz duvarlı silindirik yapılar ile sonlanmaktadır. Kapiller ağın itilmesi ile sakküller, subsakküllere dönüşmektedir ve sonrasında terminal kese (primitif alveol) gelişmektedir. Sakküler evrenin sonunda akciğer yüzeyinde gaz değişiminde hızlı bir artış görülmekte ve

interstisyum hızla incelmektedir. Tip 2 pnömositler, akciğerin fonksiyonel maturasyonunu 32-36. haftada tamamlamaktadır.²⁷

Alveolar evre (36 hafta-8 yıl)- Alveolar evre 8 yaşına kadar devam etmektedir. Alveol sayısındaki en belirgin artış doğum sonrası ilk 2 yılda gerçekleşmektedir. Bu evrede kan-gaz bariyerinin incilmesi, sürfaktan üretimin artışı ve respiratuvar yolların ilerleyici dallanması oluşmaktadır.²⁷

2.2.2. Sürfaktan

RDS'nin başlıca nedeni, pulmoner sürfaktanın eksikliğidir. Normal akciğer fonksiyonu için gerekli olan pulmoner sürfaktan, yüzey gerilimini azaltıcı etkisi ile alveoler kollapsı önleyerek gaz alışverişini sağlar. Gebeliğin 18. haftasında asinüsler gelişirken alveol çeperindeki epitelyum hücrelerinin bir kısmı tip 1 hücre, bir kısmı ise tip 2 hücrelere dönüşür. Bu iki tip hücreden tip 1 hücreler alveol yüzeyinin % 96'sını kaplar ve birincil olarak gaz alışverişinden sorumludurlar. Tip 2 hücreler ise sürfaktanın yapımı ve depolanmasından sorumludur. İntrauterin dönemde kan-gaz sınırının 19-20.haftalarda gelişmesine rağmen etkili gaz alışverişi 24.haftada başlar. Bu haftada tip 1 hücreler ve mezenşim incilir, daha fazla sayıda alveolün oluşması ve kapillerlerin damar lümenine yaklaşması ile gaz değişimi için gerekli olan yapısal gelişim sağlanır. Sürfaktan 20-24.haftalarda tip 2 pnömositlerde sentezlenir, 24.haftadan itibaren lameller cisimciklerde depolanır ve 28-30.haftalardan sonra ise salgılanır. Bir lipoprotein kompleksi olan sürfaktanın % 80'i lipid, % 12'si protein, % 8'i nötral yağlardan oluşmaktadır. Lipidlerin ise % 80-85'ini fosfolipidler oluştururken bu fosfolipidlerin % 70'i fosfotidilkolin (PTK), % 8-12'si fosfotidilgliserol (PTG), fosfotidil inozitol (PTI) ve fosfotidiletanolamin (PTE)'dir. Fosfotidilkolinin % 60'ını dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPK) oluşturur ve yüzey geriliminin azaltılmasında rol alır. DPPK alveoldeki hava-su etkileşim alanında yüzey gerilimini sıfıra kadar indirebilen sürfaktan içeriğidir. DPPK, endoplazmik retikulumda sentezlenerek sürfaktan protein-B (SP-B) ve sürfaktan protein-C (SP-C) ile birlikte lamellar cisimciklere taşınır. Fosfotidilgliserol ise sürfaktanın alveole yayılmasını sağlar.²⁸ Şekil 1'de sürfaktan yapısında yer alan komponentler ve oranları gösterilmiştir.²⁹



Şekil 1. Sürfaktanın yapısında yer alan bileşenler ve oranları³⁰

Sürfaktan proteinlerinden SP-A ve SP-D alveolün epitelyal tip 2 hücrelerinden ve siliya içermeyen bronşiyal hücre olan klara hücrelerinden sentezlenip salınırlar. Klara hücrelerinde hidrofilik yapıdaki bu iki protein salgısal granüllerde bulunur ve enfeksiyon oluşturan ajanlar varlığında akut faz reaktanı olarak salgılanırlar. Bu nedenle SP-A ve SP-D üst hava yollarının konak savunmasında rol oynamaktadırlar. Her ne kadar akciğere özgü oldukları düşünülse de özellikle SP-D, mide ve bağırsak mukozası başta olmak üzere birçok dokuda meydana gelmektedir.²⁹ Sürfaktan protein-A ise ayrıca tübüler miyelin oluşumu, sürfaktanın tekrar sentezinden sorumludur. Sürfaktan protein-B sürfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye geçmesini sağlarken SP-C, fosfolipitlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlamaktadır.^{28,29}

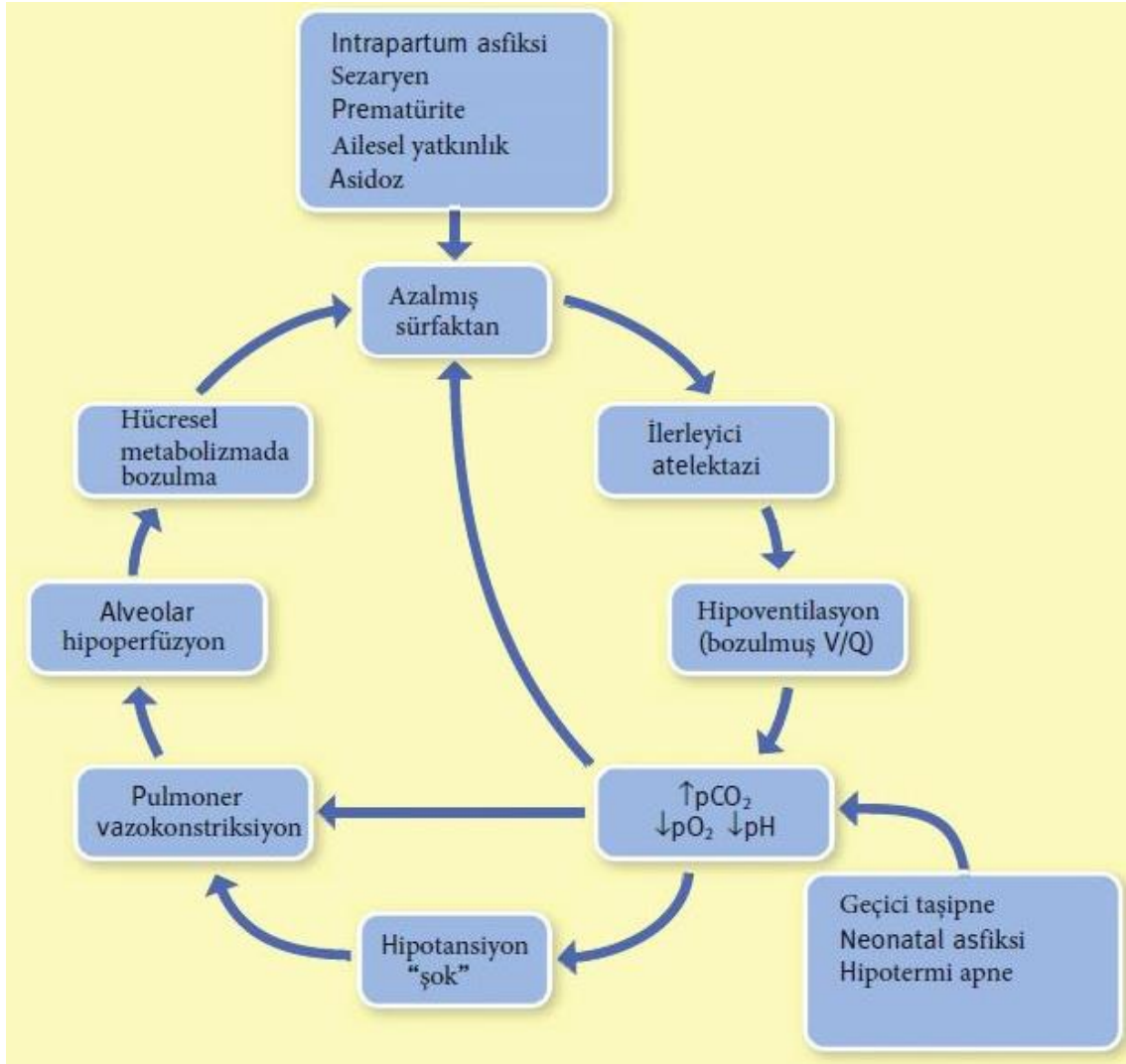
2.2.3. İnsidans

RDS görülme sıklığı gestasyonel haftanın (GH) azalmasıyla birlikte artmaktadır. Aşırı preterm bebeklerde risk en yüksek seviyededir. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı'nın bir çalışmasıyla gösterildiği gibi, 2003 ve 2007 yılları arasında doğan 9575 aşırı preterm bebeğin (GH 28 hafta veya daha düşük) bir kohortunda RDS sıklığı % 93'tür.³⁰ İnsidans daha düşük olmasına rağmen, RDS geç preterm bebeklerin önemli bir bölümünde de (GH 34 hafta ve 36 hafta 6 gün arasında) görülmektedir. 2002 ve 2008 yılları arasındaki 233.844 doğumda Güvenli Çalışma Konsorsiyumundan bir raporda RDS sıklığı, 34. gebelik haftasında % 10,5, 35. gebelik haftasında % 6, 36. gebelik haftasında % 2,8, 37. gebelik haftasında % 1 ve 38.

gebelik haftada doğan bebekler için % 0,3 olarak bildirilmiştir.³¹ Çok düşük gebelik haftası olan bebekler için EuroNeoStat Yıllık Raporu'nda, 24-25. gebelik haftasında doğan yenidoğan bebeklerde RDS sıklığı % 92, 26-27. gebelik haftasında olanlar için % 88, 28-29. gebelik haftasında doğanlar için % 76 ve 30-31. gebelik haftasında doğanlar için % 57'dir.³²

2.2.4. Patofizyoloji

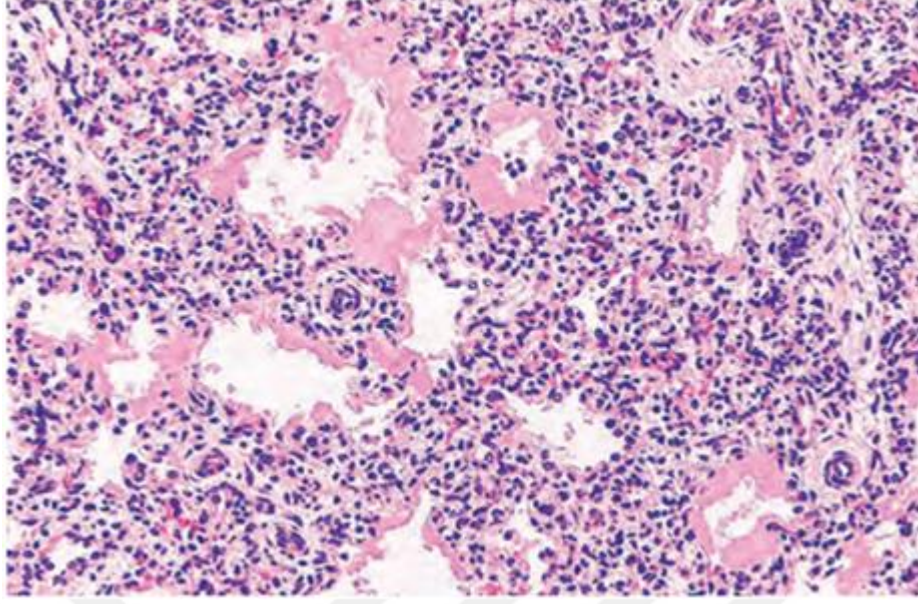
Sürfaktan yetersizliği, RDS gelişmesinde anahtar faktördür. RDS'de akciğerlerde yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle ilerleyici atelektaziler ve işlev bozukluğu gelişir. Ekspirasyon sonunda, alveoller kollabe olmaya eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk artar ve solunum işi çok artar. Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artar, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır. Özellikle mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde akciğerlerde atelektazi ile birlikte aşırı havalanan alanlar birlikte bulunabilir ve bu durum ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine, sağdan-sola intrapulmoner şanta neden olabilir. Bu durum gaz değişiminin bozulmasına, oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının azalmasına ve sonuç olarak hipoksemi ve respiratuvar asidoz gelişmesine neden olur. Persistan hipoksemi metabolik asidoza, kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona yol açar. Bu nedenle ağır RDS'de mikst metabolik ve respiratuvar asidoz görülür. Asidoz sürfaktan üretimini daha da azaltır, pulmoner hipertansiyona yol açar. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için artan plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur ve bu artmış solunum işinin en belirgin göstergesidir. Prematüre bebeklerin çoğunluğu düşük sürfaktan rezervleri ile doğar. Akut akciğer zedelenmesinin erken evrelerinde alveollere sızan proteinler bu az miktardaki sürfaktanın da inhibe olmasına neden olur. Hipoksemi ve asidoz da sürfaktan sentezini ve işlevini etkiler. Bunun yanında küçük prematüre bebeklerde (24-25 hafta) alveol veya terminal bronşiyol ile en yakın kapiller damar arasındaki mesafe uzundur ve bu yapısal özellik diffüzyon bariyerini arttırarak akciğerden kana oksijen transportunu olumsuz etkiler.³³ RDS patofizyolojisini gösteren akış diyagramı Şekil 2'de özetlenmiştir.¹³ (Şekil 3)



Şekil 2. RDS patofizyolojisini gösteren akış diyagramı¹³

RDS akciğeri makroskopik olarak analiz edildiğinde karaciğere benzer, sönük görünür ve suda yüzmeyi. ¹³ Mikroskopik incelemede, en belirgin özellik dağınık atelektazidir, böylelikle genişlemiş alveoller kolayca fark edilebilir hale gelir. ²⁸ Sürfaktan tedavisi almayan, RDS'li bebeklerde başlangıç histolojik bulgusu, doğumdan sonra yarım saat içinde gelişen alveoler epitel hücre nekrozudur. ^{34,35} Epitel hücreler, bazal memrandan ayrılır ve hiyalin membranların küçük parçaları oluşur. Aynı zamanda diffüz interstisyel ödem vardır. Fetal akciğer sıvısının gecikmiş klirensi nedeniyle lenfatikler genişler. Erken dönemlerde, bu değişiklikler oldukça belirsizdir ancak, 24 saat boyunca, geçiş kanallarında ve solunum bronşiyollerinde daha yaygın membranlar oluşmaktadır. Hiyalin membranlar aşırı gergin terminal ve solunum bronşiyolleri, özellikle solunum yollarının dallandığı yerlerde alveoler kanallara kadar uzanan alanı

kaplar. Solunum ünitesinin en uç bileşeni, terminal kese, kollabe olmasına rağmen membranlarla kaplı değildir. Hiyalen membranlar hematoksilen ve eozin ile eozinofilik boyanır ve nekrotik pnömositler nükleer artıklar içerir. İnce membranlar, hasarlı kılcal damarlar ve epitel hücreleri yoluyla akciğer yüzeyine sızdırılmış plazma proteinlerinin oluşur. 24 saat sonra hava yolu lümeninde birkaç enflame hücre görülür; makrofajlar genellikle en belirgin hücredir, ancak bazı polimorflar da mevcut olabilir. Zarın makrofajlarla tutulması, zarın ayrılmasıyla birlikte 2-3 gün içinde gerçekleşir. İnterstitiyumda zarın altında makrofajlar bulunur ve bunlar genellikle ödemlidir ve hafif bir fibroblastik yanıt vardır. Epitel rejenerasyonu 48 saat sonra, genellikle ayırıcı membranlar altında saptanabilir. Etkilenmemiş geçiş kanalı küboid hücreleri büyük ve mitotik hale gelir. Diğer hücreler tabakalı cisimleri üretir. Bu onarıcı hücrelerin çoğu anormal derecede kalın epitelyum küplerini oluşturur ve hasarlı kılcal damarlar ile birlikte gaz değişimi için bir engel oluşturur. Onarımın bu aşamasında sürfaktan alveoler yüzey üzerinde artan miktarlarda tespit edilebilir. Hiyalen membranlar komplike olmayan yedi günlük RDS'li bir bebekte kaybolmuştur. Ancak ventile edilmiş bebeklerde iyileşme süreci belirgin şekilde değişmiş ve gecikmiştir. Bronşiyoler epitel hücrelerinin ve tip II pnömositlerin dökülmesi ile hiperplastik iyileşme süreci başlar. Hiyalin membran belirgindir. Terminal hava yollarına sekresyonlar tıkayabilir ve alveollerin ve hava yollarının ilerleyici skarlanması ve fibrozisiyle bronkopulmoner displaziye (BPD) yol açar.³⁵ Nadir olmasına rağmen, genetik bozukluklar solunum sıkıntısına neden olabilir. Sürfaktan membran taşınmasından sorumlu olan bir genin yanı sıra SP-B ve SP-C'deki anormallikler, ağır ve ölümcül ailesel solunum sıkıntısı ile ilişkilidir. Yenidoğan solunum sıkıntısının diğer ailevi nedenleri (RDS olmayan) alveolar kapiller displazi, asiner displazi, pulmoner lenfanjiyektazi ve mukopolisakkaridozdur. Pulmoner sürfaktan sentezi kısmen normal pH, sıcaklık ve dolaşıma bağlıdır. Asfiksi, hipoksi ve özellikle hipovolemi, hipotasyon ve soğuk stress ile ilişkili pulmoner iskemi sürfaktan sentezini baskılayabilir. Akciğerlerin epitel yüzeyi yüksek oksijen konsantrasyonları ve solunum tedavilerinin etkileriyle de hasarlanabilir, bu yüzden sürfaktanın daha da azalmasına neden olur.¹³



Şekil 3. RDS'nin histolojik görüntüsü³⁶

2.2.5. Respiratuvar Distres Sendromu Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Respiratuvar distres sendromu (RDS) prematürelilik ile ilişkili en önemli morbiditedir ve perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen halen birçok neonatal morbiditeler ile mortalitenin en önemli nedenidir. RDS'nin birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1). Bunlardan bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler

Riski arttıranlar	Riski azaltanlar
Prematürite	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal narkotik/kokain kullanımı
Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması	İUGR veya SGA
Perinatal asfiksi	Kortikosteroidler
Hidrops fetalis	Tiroid hormonu
Maternal diyabet	Tokolitik ajanlar
Enfeksiyon (koryoamniyonit)	
Maternal hipertansiyon	

2.2.5.1. Prematürite

RDS için en büyük risk faktörü düşük gebelik haftasıdır ve hastalığın gelişimi prematüre ile ilişkili sürfaktan sentezinin bozulması ile başlar. Gebeliğin 30. haftasından önce doğan bebeklerin yaklaşık % 50'sinde RDS gelişir³⁷ ve gebelik haftası ilerledikçe insidans azalır; 26-28. haftada doğan bebeklerde % 60-80, 32-36. haftalarda

doğan bebeklerde % 15-30 RDS görülür.^{38,39} Preterm bebekte sürfaktan miktarı, aktivitesi ve kalitesinde azalma RDS'ye neden olur. Gebelik yaşının azalması ile görülen düşük sürfaktan üretimine ek olarak preterm bebeklerde üretilen sürfaktan, term bebeklerde üretilen sürfaktan ile karşılaştırıldığında, lipid ve protein kompozisyonundaki farklılıklar nedeniyle azalmış aktiviteye sahiptir. Olgun akciğerlerden elde edilen sürfaktan ile karşılaştırıldığında olgunlaşmamış akciğerlerden gelen sürfaktan, daha fazla fosfatidilinositol ve daha az miktarda fosfatidilgliserol içerir. Daha yüksek fosfatidilgliserol içeriğine sahip sürfaktanın daha olgun formunun daha fazla yüzey aktivitesi vardır. Fosfatidilgliserol miktarı gebeliğin 35. haftasından sonra amniyotik sıvıda yükselmeye başlar ve fetal akciğer olgunluğunun bir göstergesi olarak kullanılır. Preterm akciğer sürfaktanının protein içeriği, sürfaktan lipidinin miktarına kıyasla düşüktür.⁴⁰

2.2.5.2. Cinsiyet

Erkeklerin kızlara oranla RDS gelişimi daha fazladır (erkek-kadın oranı ~ 1.3:1).⁴¹ Bu farklılıkların kısmen, olgun sürfaktan üretimini geciktiren tip II pnömositlerde androjenik etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴² Östrojenlerin fosfatidilkolin yapımını ve salgılanmasını arttırmaları, testosteronun fibroblastların kortizole yanıtını azaltması nedeniyle erkeklerde RDS daha sık görülür ve daha ağır seyreder.⁴³

2.2.5.3. Etnik Köken

Beyaz bebeklerde, siyah bebeklere kıyasla daha yüksek oranlarda RDS görülür. Gebeliğin 23-32. haftalarında doğan bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada, Kafkas kökenli bebeklerde RDS görülme oranı % 75, Karayip kökenli bebekler için % 54 ve Afrika kökenli bebeklerde % 40'tır.⁴⁴

2.2.5.4. Çoğul Gebelik

Çoğul gebelikler, tüm gebeliklerin % 1-2'sini oluşturur. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle yüksek riskli gebelikler olarak nitelendirilirler. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlığındaki artış, ovülasyon indüksiyonu gibi sebepler, çoğul gebeliklerin oranında da artışa sebep olmuş

ve görülme sıklığı % 3'lere çıkmıştır. Perinatal mortalite oranı ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere oranla 5-6 kat artmıştır. Çoğul gebeliklerde prematüre doğum sıklığı yüksek olduğu için RDS riski de yüksektir. İkiz gebeliklerde genellikle ikizlerin ikisi birden RDS'den etkilenir. Eğer sadece bir ikiz etkilenmişse bu genellikle ikinci ikizdir, ağırlığı genellikle birinciden yüksektir ve 1. dakika APGAR değeri daha düşüktür. İkinci ikizin RDS riskinin daha yüksek olması muhtemelen doğum asfiksisi ile ilişkili olabilir. Monozigotik ikizler dizigotik ikizlere göre daha prematüre doğup, RDS'ye daha yatkındırlar.^{45,46}

2.2.5.5. Sezaryen Doğum

Herhangi bir gebelik haftasında, özellikle doğum eylemi olmadan sezaryen ile doğurtulan bebeklerde, vajinal yol ile doğan bebeklere göre RDS sıklığı yüksektir. Elektif sezaryen ve preterm doğum kombinasyonu RDS tehlikesini önemli derecede artırır. Bu artmış respiratuvar morbiditenin nedenleri olarak akciğer sıvısının gecikmiş emilimi ve spontan doğum ile ilişkili kortizol yanıtının yokluğu sayılabilir.⁴⁷

2.2.5.6. Beslenme

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda maternal malnütrisyon, fetal sürfaktan sentezi yanı sıra akciğer büyümesine de zarar verir. Postnatal dönemde, kalori yoksunluğu önemli görünmese de, yağ asidi veya inozitolün spesifik eksiklikleri ile alakalı olabilir. RDS bebeklerde inozitol takviyesi BPD, ölüm ve ciddi bir şekilde prematüre retinopati riskini azaltır.⁴⁸

2.2.5.7. Kordon Klemplenme Zamanı

Erken kordon klemplenmesi yapılmış ve düşük eritrosit kütlesi olan erken doğan yenidoğanlarda, doğum depresyonu ile birleştiğinde RDS gelişme eğilimi daha yüksektir. Erken doğum sonrasında kordon, doğumdan 1-2 dakikaya kadar klemplenmemelidir.^{48,49} Gebeliğin 33 haftadan kısa süren yenidoğanların küçük bir prospektif çalışmada, kordon klemplenmesinde 30 saniyelik bir gecikmenin mortaliteyi etkilemediği gösterilmiş, ancak geç klemplenilen bebeklerin birkaç gün içinde

daha kolay ventile edildiği ve daha az kan transfüzyonu gereksinim duyduğu gösterilmiştir.^{48,50}

2.2.5.8. Maternal Diyabet

Diabetes mellitus gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Gebelik sırasında saptanan, değişik derecelerde glukoz intoleransı (hiperinsülinemi/azalmış insülin duyarlılığı) olarak tanımlanan gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) % 4-7 sıklıkta görülmekteyken % 15-20'lere ulaşmıştır.⁵¹⁻⁵³ Tüm dünyada gebelik çağındaki kadınlarda diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri; sedanter yaşam tarzı, yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve obezite sıklığındaki artıştır.⁵³ Diyabetik anne bebeklerinde aynı gebelik yaşındaki sağlıklı anne bebeklerine göre RDS gelişme riski çok daha yüksektir. Bu bebeklerde fosfatidilgliserolün gecikmiş maturasyonu ile birlikte anormal bir sürfaktan sentezi vardır. İnsülinin tip II pnömositlerin maturasyonunu geciktirdiği ve sürfaktandaki doymuş fosfatidilkolin oranını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık diyabetik anne bebeklerinde 36-37. gebelik haftası yerine zamanında doğum ağır RDS tehlikesini azaltır.⁵⁴ Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmese de yetersiz akciğer gelişimi ile maternal hiperglisemi ve hiperinsülineminin ilişkili olduğu konusunda çok sayıda çalışma vardır.^{55,56} Maternal hipergliseminin oksijene afinitesi fazla olan HbA1c'yi arttırdığı, buna paralel olarak oksijenin plasental ekstraksiyonunun azaldığı, fetuste gelişen hipoksi ve asidozun, fetal sürfaktan sentezini azalttığı bildirilmektedir.⁵⁷ Hayvan modellerinde, fetal hiperinsülinizm, sürfaktan sentezini inhibe ettiğine dair kanıtlar vardır.⁵⁸ Gestasyonel diyabetes mellituslu annelerden doğan bebeklerde solunum sıkıntılarının diğer potansiyel nedenleri prematüre doğum riskidir (sürfaktan eksikliği için bir risk faktörüdür) ve makrozomiye bağlı elektif sezaryen doğumdur.⁵⁹

2.2.5.9. Maternal Hipertansiyon

Preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranları ile ilgili kesin kanıya varılamamıştır. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında, preeklampitik annelerin bebekleri ve preeklampitik olmayan annelerin bebeklerinde RDS sıklığı araştırılmış, gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranı iki kat daha yüksek

bulunmuş, 32 haftadan büyük bebeklerde ise RDS sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.⁶⁰ Jelin ve arkadaşlarının bir çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranları artmış olarak bulunurken yine Jelin ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise 32- 37 hafta doğan preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranları preeklampitik olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.^{61,62} Preeklampside intrauterin stresle karşılaşan fetusun salgıladığı stres hormonları, fetal akciğer matürasyonunu hızlandırıcı etkiye sahip olabilir; ancak diğer yünden utero-plasental iskemi nedeniyle intrauterin hipoksemiye bağlı tip II pnömositlerin zedelenmesinin de RDS riskini arttırabileceği düşünülmüştür.⁶³ Ayrıca RDS patofizyolojisinde artmış VEGF ve sFLT-1 gibi faktörlerin de rol oynadığı ve preeklampside bu faktörlerin artışının RDS riskini arttırdığı düşünülmektedir.^{64,65}

2.2.5.10. Genetik Predispozisyon

Term bebeklerde ailesel RDS vakaları rapor edilmiştir ve bunların bazılarının, SP-B'nin kısmen veya tamamen eksikliği gibi genetik nedenlerden kaynaklandığı bilinmektedir.⁶⁶ SP-B'nin tamamen yok olduğu hastalar yoğun bakım ve sürfaktan tedavisine rağmen kaybedilmekte, SP-B'nin kısmi eksikliği olanlar ise yaşatılabilmektedir.^{67,68} Sürfaktanın diğer bileşenlerinin benzer genetik kusurları giderek daha fazla tanımlanmaktadır.⁶⁸ Preterm gebeliklerde, bir kadının RDS'si olan bir bebeği varsa, daha sonraki düşük doğum ağırlıklı bir bebekte görülen RDS riski üç kat artabilmektedir. SP-B eksikliği doğumsal alveoler proteinozisin histopatolojik özellikleri ile ilişkili ölümcül solunum yetmezliğine neden olur. Bu anormallik ailelerde tanımlanmıştır ve kalıtım otozomal resesif geçişlidir. SP-B geninin intron 4'ündeki polimorfizmlerin, şiddetli RDS sıklığı ve bronkopulmoner displazi (BPD) oluşumu ile gösterildiği gibi RDS'nin seyrini bağımsız olarak değiştirdiği bulunmuştur. SP-A ve SP-B genlerinin spesifik alelleri, RDS'ye yatkınlık ile ilişkilidir ve SP-C'nin baskın mutasyonları BPD ile ilişkilendirir.⁴⁸

2.2.5.11. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Maternal intrahepatik kolestazın yenidoğanda RDS oluşumu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Safra asitlerinin alveollerde sürfaktanın tükenmesine neden olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.⁶⁹

2.2.5.12. Sigara

Anne sigara içimi, fetal büyüme geriliği, fetal ve yenidoğan ölümü, spontan düşük yapma insidansı ve erken doğum da dahil olmak üzere gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.⁷⁰ Nikotin, bu etkilerin sebep olduğu ajandır; çünkü tütün dumanı, plasentayı kolayca aşan ve fetusta anneden daha yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir farmakolojik bileşen oluşturur.⁷¹ Hayvan çalışmaları, maternal nikotin ve tütün dumanı maruziyetinin fetal akciğer gelişimi ve pulmoner fonksiyonu olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur, azalmış ekspiratuvar akış hızları ve artan pulmoner direnç ile kendini gösterir.^{72,73} Dumana maruz kalmış fetusların, amniotik sıvı doymuş fosfatidilkolin seviyeleri ve lesitin-sfingomiyelin oranları, maruz kalmayan fetüslere göre daha yüksektir.⁷⁴ Gebelik sırasında maternal sigara içimi fetal akciğer matürasyonunu arttırsa da, birçok çalışma prenatal maternal sigaranın bebek akciğer fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisini göstermiştir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.⁹

2.2.5.13. Hipotermi

Vücut ısısı düşük bebeklerde sürfaktan fonksiyonu kusurludur ve eşlik eden hipoksi ve asidoz, sürfaktan sentezini bozmaktadır. Buna ek olarak, 34°C'nin altında, yeterli miktarda fosfatidilgliserol, dipalmitoil fosfatidilkolin varlığında bile yeterince işlev gören tek tabaka oluşturmak için yayılmaz. Hayvanlardaki hipotermi pulmoner hipertansiyona ve PaO₂'de düşmeye neden olur; yenidoğanlarda benzer mekanizmalar ortaya çıkabilir. Hipotermik bebeklerde koagülasyon bozuklukları daha sıktır.⁴⁸

2.2.5.14. Diğer Risk Faktörleri

İntrapartum asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar (ör: grup B streptokok pnömonisi), pulmoner kanama, mekonyum aspirasyon sendromu, doğuştan diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazide sekonder sürfaktan eksikliği gelişebilir. Ayrıca sürfaktan sentezini ve salınımını inhibe eden hipotermi, hipoksi ve asidoz gibi önlenebilen veya tedavi edilebilen faktörlerde RDS şiddetini artırır. Buna karşılık RDS tehlikesinin azaldığı durumlar ise intrauterin büyüme geriliği (özellikle gebelik yaşı 28 haftadan

büyük olan bebeklerde), erken membran rüptürü ve maternal madde bağımlılığı olarak sayılabilir.^{4,5}

2.2.6. Klinik Bulgular

RDS'nin klasik bulguları genellikle yaşamın ilk dört saati içinde çıkan ve 24 saat kadar devam eden ekspiratuvar inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, takipne (>60/dakika), sistemik hipotansiyon, solunum seslerinde azalma, raller, periferel ödem, santral siyanoz ve oligüridir. Ekspiratuvar inleme hastalık ilerledikçe artsa da, hastalık çok ilerlemişse solunum işinin giderek artması ve yorulma nedeniyle giderek azalır. Solunum kaslarının yorulmasıyla düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülmeye başlar. Tipik RDS vakalarında belirgin hiperkarbi ve hafif metabolik asidoz (laktik asidoz), hafif veya orta derecede hipoksemi vardır. Komplike olmayan RDS vakalarında kısa sürede düzelme olur. Spontan diürez, periferel ödemin ve oksijen gereksiniminin azalması düzelme işaretleridir. Ağır RDS'li vakaların küçük bir kısmı doğumdan sonra 5-7. günde pulmoner kanama, intraventriküler kanama veya pulmoner hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks) sonucu hayatını kaybeder.⁶

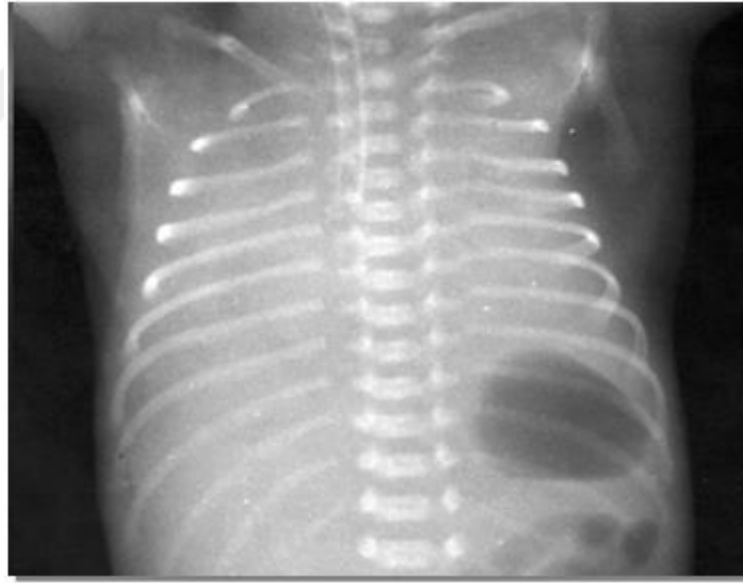
2.2.7. Laboratuvar Bulguları

Başlangıçta, arteriyel kan gazları veya oksijen saturasyonun izlemi, sadece hipoksemi veya desatürasyonu gösterebilir. Arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) çoğunlukla düşüktür. Arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) başlangıçta normal olabilir ancak ilerleyen saatlerde artar. Kan pH'ı respiratuvar asidoz (hiperkarbi nedeniyle), metabolik asidoz (doku hipoksisi nedeniyle) veya miks asidozu gösterir.^{3,4,5} Pozitif bir kan kültürü pnömoni ve sepsis olduğunu düşündürür. Düşük kan şekeri (<47 mg/dl) semptomatik hipoglisemiyi, yüksek hematokrit (> % 65) ise semptomatik polisitemi göstermektedir.⁷⁶

2.2.8. Radyolojik Bulgular

Anteroposterior pozisyonda (AP) elde edilecek akciğer grafisi temel görüntüleme yöntemidir. Bulgular hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti ile orantılı olarak ortaya çıkar: Akciğer hacmi azalmıştır. Hafif formunda heriki akciğer parankimi içerisinde simetrik olarak dağılmış milimetrik boyutlu, nodüler opasiteler izlenir. Opasifiye akciğer dokusu

içerisinde bronşiyal yapıların görünür hale gelmesi ile ortaya çıkan, özellikle periferik yerleşimli hava bronkogramları eşlik eder. İleri evrede nodüler opasiteler birleşerek her iki akciğerin tamamıyla opak görülmesine ve kalp gölgesinin seçilememesine neden olabilir. Sürfaktanın endotrakeal tüp ile uygulamasını takiben bu opasiteler hızla gerilemeye başlar ancak daha heterojen ve yamalı opasiteler, lokalize havalanma artışı ortaya çıkabilir ki bu görünüm pulmoner enfeksiyonu taklit eder. RDS'nin komplikasyonu olarak hava kaçağı sendromları ortaya çıkabilir. Pulmoner intersitisyel amfizem, alveolün yırtılması sonucunda havanın intersitisyel boşluklara doğru yayılması sonucu oluşur. Genellikle hilustan akciğer periferine doğru uzanan, lineer ya da kistik lüseniler şeklinde izlenir ve simetrik olarak her iki akciğeri de etkiler. Pnömotoraks, pnömomediastinum gibi daha ciddi hava kaçağı sendromlarına zemin hazırlar. Klinik seyir, göğüs radyografi bulguları, kan gazı ve asit-baz değerleri klinik tanıyı kesinleştirmede yardımcı olur.^{77,78}



Şekil 4. Respiratuvar distres sendromunda ön-arka akciğer grafisi

2.2.9. Ayırıcı Tanı

Erken başlangıçlı sepsis RDS'den ayırt edilemeyebilir. Doğumda ortaya çıkan pnömonide, akciğer grafi bulguları RDS akciğer grafisine benzeyebilir. Maternal grup B streptokok kolonizasyonu, gastrik veya trakeal aspirat gram boyamasında organizmanın saptanması ve/veya belirgin nütropenin varlığı erken başlangıçlı sepsis tanısını

gösterebilir. Siyanotik konjenital kalp hastalığı hem klinik hem de radyolojik olarak da RDS'ye benzeyebilir. Sürfaktan tedavisine yanıt vermeyen bebeklerde duktus akımı devamlılığını değerlendirmenin yanı sıra konjenital kalp hastalığını dışlamak ve pulmoner vasküler direnci değerlendirmek için renkli akım görüntülü ekokardiyografi yapılmalıdır. Persistan pulmoner hipertansiyon, aspirasyon (mekonyum, amniyotik sıvı) sendromu, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon, kistik adenoid malformasyon, pulmoner lenfanjiektazi, diyafragma hernisi ve lobar amfizem gibi konjenital anomaliler atipik klinik seyirli hastalarda düşünülmelidir. Radyolojik değerlendirme ile RDS'nin ayırıcı tanısında yardımcıdır. Geçici taşipne kısa ve hafif seyirli klinik özellikleri, oksijen ihtiyacının olmaması gibi özelliklerinden dolayı ayırt edilebilir.¹³

2.2.10. Respiratuvar Distres Sendromunun Tedavisi

2.2.10.1. Prenatal Bakım

Spontan veya elektif preterm doğumların sık görülen nedenlerini önleyerek bebeklerin sorunlarını iyileştirilebilir. Bununla birlikte, spontan preterm doğum riski taşıyan gebe kadınlarda, önceki preterm doğum nedeniyle ya da ultrasonografi muayenesinde kısa bir serviks tespit edildiğinde, progesteron kullanımı, preterm doğum oranlarının azaltılması ve perinatal mortalitenin azalmasını sağlayabilmektedir.⁷⁹ Servikal serklaj, riskli gebeliklerde preterm doğumu azaltabilir, ancak perinatal sonucu iyileştirip iyileştirmediği açık değildir.⁸⁰ Gebelikler arasındaki yeterli süre, tekrarlayan preterm doğum riskini azaltabilir; sezaryen doğum, daha sonraki gebelikte spontan preterm doğum riskini arttırabilir. Doğum önlenemese bile, RDS'yi önleme ve sonuçları iyileştirmek için girişimlere doğum öncesi başlanabilir. Yaklaşmakta olan preterm doğumun uyarısı genellikle vardır, gebeliğin süresi uzatabilir ya da fetüsün hazırlanması ile olumsuz sonuçları azaltabilecek girişimler düşünülebilir, ya da prematürite sorunlarıyla uğraşmak için daha fazla tecrübeye sahip bir merkeze transfer imkanı verir. Servikal uzunluk ölçümü ve fetal fibronektin testi, 7 gün içinde hangi kadında düşük risk olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir ve antenatal tedavilerin daha düzenli kullanılmasını sağlar.⁸¹ Erken membran rüptürü vakalarında, antibiyotikler preterm doğumu erteleyebilir ve sürfaktan ihtiyacı da dahil olmak üzere yenidoğan morbiditesini azaltabilir, nekrotizan enterokolit riski nedeniyle amoksisilinden kaçınılmalıdır.⁸² Kısa sürede doğumun ertelenmesi ve perinatal bir merkeze güvenli bir şekilde transport

yapılmasına veya prenatal kortikosteroidlerin etkili olabilmesine olanak tanımak için, tokolitik ilaçlar kullanılabilir.⁸³ Preterm doğum riski olan annelere verilen antenatal kortikosteroidler sağ kalımı artırır, RDS, nekrotizan enterokolit (NEK) ve İVK riskini azaltabilir.⁸⁴ Optimal doğum zamanı steroid verildikten sonraki 24 saat-7 gün arasındır. 14 günden sonra fayda azalır. Preterm doğum eylemi geçirmiş kadınlar için ilk kürden bir veya iki hafta sonra steroidlerin tekrarlanması gerekip gerekmediği tartışmalıdır.⁸⁵ Preterm doğum, başlangıçtaki seyrinden sonraki 7 gün içinde gerçekleşmezse ve takip eden 7 gün içinde erken doğum riski yüksek olduğu düşünülüyorsa dozun tekrarlanması önerilir.⁸⁶

2.2.10.2. Doğum Odası Yaklaşımı

Çok düşük doğum ağırlıklı ve RDS gelişme tehlikesi yüksek olan bir prematüre bebekte RDS tedavisi doğum odasında başlar. Öncelikle doğum odasında prematüre bebek resüsitasyonu konusunda deneyimli bir ekibin ve uygun ekipmanın bulunması gerekir. Yaşamın ilk 15 dakikası prematüre bebekte akciğer zedelenmesinin en önemli bölümünün gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde prematüre akciğerin barotravma, volütravma ve oksitravmadan kaçınılması RDS tedavisinin ve korunmasının temelini oluşturur. Doğum odasında radiant ısıtıcı, pozitif basınçlı ventilasyon yapılabilen bir “neonatal resüsitasyon yatağı”nın bulunması gerekir. Günümüzde prematüre bebeklerin hipotermiden korunması için kurulanmadan boyuna kadar plastik bir poşet içine konulması, başlarına başlık giydirilmesi önerilmektedir. Nabız oksimetre kullanılması, hem hiperoksiden korunmayı hem de kalp tepe atımının sürekli monitorizasyonunu sağlar. Prematüre bebeğin resüsitasyonunda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Solunum çabası yeterli olan bebeklere öncelikle nazal CPAP uygulanmalıdır. Maske veya endotrakeal entübasyon ile pozitif basınçlı ventilasyona gereksinim gösteren bebeklerde yüksek inspiratuvar basınçtan ve tidal hacimden kesinlikle kaçınılmalıdır.⁸⁷⁻⁸⁹

2.2.10.3. Genel Destek Tedavisi

Respiratuvar distres sendromunda tedavi gerektiren temel sorun akciğerde oksijen ve karbondioksitin yetersiz değişimidir: metabolik asidoz ve dolaşım yetersizliği sekonder belirtilerdir. Prematüre bebeklerin erken destek tedavisi, özellikle asidoz,

hipoksi, hipotansiyon ve hipertmi tedavileri RDS'nin şiddetini azaltır. Kalp ve solunum hızları, PaO₂, PaCO₂, pH, bikarbonat, elektrolitler, kan gazı, hemotokrit, kan basıncı ve vücut ısısının dikkatli ve sıkı takibi gereklidir. Herhangi bir prematüre bebeğin bakımında destekleyici ve gelişimsel bakım ve en az dokunmayı içeren prensiplere bağlı kalınmalıdır. Hipotermiden kaçınmak ve oksijen tüketimini en aza indirmek için, bebeklerin santral sıcaklığı 36,5-37°C arasında tutulmalı ve radyant ısıtıcı veya küvöze konulmalıdır. % 10'luk dekstroz periferik venden 65-75 ml/kg/gün hızla verilmelidir. İlk hafta sıvı volümü yavaş yavaş arttırılmalıdır. Aşırı sıvı PDA ve BPD gelişimine neden olabilir. Oksijen toksisitesini azaltırken normal doku oksijenizasyonunu sağlamak için arteriyel oksijen basıncı 40 ile 70 mmHg (saturasyon % 85-95) arasında tutacak konsantrasyonda ısıtılmış nemli oksijen verilmelidir. Eğer inspire edilen oksijen konsantrasyonu % 40-70 veya daha fazla iken, oksijen saturasyonu > % 85 tutulamıyorsa, nazal prong yolu ile 5-10 cm H₂O basınçta CPAP uygulanması gerekir ve genellikle oksijenizasyonda belirgin düzelme görülür. CPAP, sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan kollapsı önler. Çok düşük doğum ağırlığındaki bebeklerin doğum odasında stabilizasyonu için mümkün olan en kısa sürede CPAP'a başlamak mekanik ventilatör ihtiyacını azaltır. Diğer bir yaklaşım ÇDDA'lı bebeği entübe etmek, intratrakeal sürfaktan uygulamak ve sonra bebeği ekstübe edip CPAP uygulamaktır. Doğumdan 72 saat sonra genellikle CPAP ihtiyacı azalır ve bundan kısa süre sonra çoğu bebek CPAP'tan kurtulur. CPAP altında RDS'li bir bebek % 40-70 oksijen ile saturasyon % 85'in üzerine çıkartılamıyorsa mekanik ventilasyon ve sürfaktan uygulanmalıdır. Solunum yetersizliği ve tekrarlayan apneleri olan bebekler yardımcı mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Solunum yetersizliği bulguları: arteriyel pH<7,20, arteriyel PaCO₂ 60 mmHg ve üzerinde olması, oksijen konsantrasyonu % 40-70 ve CPAP 5-10 cm H₂O'da oksijen saturasyonu <% 85 olmasıdır. Devamlı apnesi olan bebeklerde de mekanik ventilasyon ihtiyacı vardır.¹³

2.2.10.4. Sürfaktan Tedavisi

European Konsensus ve Kanada Pediatri Cemiyeti raporlarına göre RDS'li yenidoğanın yönetimi ve bu esnada yapılacak ekzojen sürfaktan tedavileri için prenatal ve postnatal kanıta dayalı tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. Preterm doğum için yüksek risk taşıyan anneler RDS konusunda deneyimli perinatal merkezlere transfer edilmelidir.

34 haftanın altındaki tüm gebelere erken doğum eylemi söz konusu ise antenatal kortikosteroid uygulanmalıdır. 26 haftanın altındaki tüm bebeklere doğum odasında profilaktik sürfaktan uygulanmalıdır. Profilaksi haftasına bakılmaksızın stabilizasyon için entübasyon ihtiyacı olan tüm RDS'li preterm bebeklere sürfaktan verilmelidir. Ayrıca antenatal steroid kürü tamamlanmamış annelerden doğan aşırı derecede prematüre bebeklere de profilaktik olarak sürfaktan doğum odasında uygulanmalıdır. Antenatal steroid kürü tamamlanmış, doğum odasında RDS nedeniyle entübasyon gerekmeyen olgulara nazal CPAP uygulaması başlatılır ve takibinde entübasyon gerektirirse erken kurtarma tedavisi uygulanabilir. Doğum haftası <26 hafta olup FiO_2 ihtiyacı >% 30 olan ve doğum haftası >26 hafta olup FiO_2 ihtiyacı >% 40 olan preterm bebeklere erken kurtarma tedavisi planlanmalıdır. Erken kurtarma tedavisi daha önceden tedavi almamış ancak RDS kanıtı olan bebeklere uygulanmalıdır. Doğal sürfaktan formları tercih edilmelidir. Hangi preparatın kullanılması gerektiği konusunda kesin ve kanıta dayalı veriler henüz eksiktir. Bu konuda her merkez, altta yatan hastalığın derecesine, var olan ek hastalıklara, yardımcı solunum destek cihazlarına göre ve belki de maliyet ve dengeleri göz önünde bulundurularak karar vermeli ve protokol oluşturmaktadır. Bebek stabilse sürfaktan uygulaması sonrası erken ekstübasyon ile non-invaziv (nazal CPAP veya nazal IPPV) solunum desteğine geçilmeye çalışılmalıdır. Devam eden oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacında RDS bulguları sürüyorsa bazen ikinci, hatta üçüncü doz gerekebilir. Yaşamın ilk 72 saatinde persistan veya rekürren oksijen ve ventilatör ihtiyacı duyan bebeklere yineleyen dozlarda sürfaktan uygulanabilir. Yüzde 30 üzerinde persistan veya rekürren oksijen ihtiyacının sürmesi halinde ilk dozdan minimum iki saat, sıklıkla 4-6 saat sonra ikinci doz sürfaktan verilebilir. 30 haftanın altında mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duymayabilecek ancak RDS riski taşıyan tüm yenidoğanlar doğumda nazal CPAP'a alınmalıdır. Profilaktik sürfaktan gerekiyorsa uygulama sonrası hedef hızlı bir şekilde hastayı ekstübe ederek non invaziv nazal-CPAP veya nazal-IPPV tedavisine geçmektir. RDS'li tüm bebeklerde mekanik ventilasyon gereksinimi azaltmak için erken kurtarma tedavisi ile birlikte nazal CPAP kullanımı düşünülmelidir. RDS tanısı almış ve doğum odasında entübe edilmiş olan bebekler transport öncesi ekzojen sürfaktan tedavisi almalıdır.⁹⁰⁻⁹²

2.2.10.5. Non-invaziv Solunum Desteği

Gregory ve arkadaşları (1971) ilk olarak endotrakeal tüp yoluyla RDS'li yenidoğanlar için sürekli hava yol basıncını (CPAP) uygulamaya koymuştur. O zamandan beri, kısa nazal pronglar dahil çeşitli cihazlar geliştirmiştir. Avery ve arkadaşları (1987), RDS için erken nazal CPAP kullanan merkezlerin daha düşük kronik akciğer hastalığı insidansına sahip olduğunu bildirmiştir.¹⁴ CPAP'in amacı, ekspiryum sonu alveoler kollapsı önlemek, solunum işini azaltmak, ventilasyon perfüzyonu iyileştirmektir. Doğum odasında başlatılıyorsa, göğüs duvarının stabilize edilmesine ve hava yolu direncinin düşürülmesine ilaveten yenidoğanın fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturmasına yardımcı olabilir. Ayrıca akciğerlerin doğumda yeterli genişlemesi pulmoner kan akışını arttırır.¹⁴ Solunum problemleri olan prematüre bebeklerde yardımcı olmak için non-invaziv solunum desteği en uygun yöntem olarak d ş n lm ştir, bunlar nazal intermittant pozitif basıncılı ventilasyon olarak adlandırılan, yumuşak nazal uçlar veya maskeler yoluyla sağlanan çeşitli havalandırma tipleri ve yüksek akışlı burun kan llerinin verdiği nemlendirilmiş oksijeni içerir. Mümkün olduğunca akciğerlere daha az zararlı oldukları için mekanik ventilatör yerine kullanılırlar. Erken randomize çalışmalar, head box oksijeni yerine CPAP kullanıldığında, re-entübasyon ihtiya ında azalma olduğunu göstermiştir.⁹³ CPAP, stabilizasyon için entübasyona ihtiyaç duymayan <30 haftalık gebelikler gibi, RDS riski taşıyan tüm bebeklerde doğumdan itibaren başlatılmalıdır. CPAP sağlayan sistem çok az önem taşımaktadır; bununla birlikte, arayüz kısa binasal prong veya bir maske olmalıdır ve yaklaşık 6-8 cm H₂O başlangıç basıncı uygulanmalıdır. CPAP basıncı klinik duruma, oksijenasyona ve perfüzyona bağlı olarak bireyselleştirilebilir. RDS'li bebekler için erken kurtarma sürfaktanı ile CPAP en uygun tedavi olarak düşünülmelidir. Yüksek akışlı nazal oksijen, weaning aşamasında bazı bebekler için CPAP'a bir alternatif olarak kullanılabilir.⁹¹

2.2.10.6. Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Mekanik ventilasyonun hedefi, akciğer hasar ve oksijen toksitesi oluşturmadan karbondioksitin atılması ve oksijenizasyonun düzelmesidir. Mekanik ventilasyon sırasında oksijenizasyon ya inspire edilen oksijeni ve/veya ortalama hava yolu basıncını arttırarak düzeltilir.¹³ Mekanik ventilasyonda amaç hastanın solunum işini azaltırken

yeterli pulmoner gaz değişimini sağlamaktır. Konvansiyonel mekanik ventilasyon veya yüksek frekanslı ventilasyon kullanılabilir. RDS düşük akciğer hacmi ile karakterize bir hastalık olduğu için komplikasyon tehlikesini de azaltan, uygun tidal hacim uygulayan bir yaklaşım seçilmelidir.^{94,95} Modern yenidoğan vantilatörleri, basınç limitli ventilasyon ve hacim hedefli ventilasyonun yaygın olduğu çeşitli modlardan oluşur. “Açık akciğer”, yeterli PEEP ayarlayarak elde edilir ve akciğerin biyofiziksel özelliklerine göre ayarlanmalıdır. Konvansiyonel havalandırma üzerinde optimum PEEP belirlemek için, PEEP’in her değişimi, FiO₂ ve CO₂ seviyelerindeki yanıtlarla değerlendirilmelidir. Akciğer hacminde yeterli artış sağlamak için yüksek basınçlara ihtiyaç duyulduğunda, yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon (HFV) alternatif olabilir.⁹¹ Yüksek frekanslı ventilasyon ile küçük tidal volümler ve yüksek hızlar (300-1200 solunum/dk veya 5-20 Hz) kullanarak istenilen alveoler ventilasyon sağlanır. Yüksek frekanslı ventilasyon konvansiyonel mekanik ventilasyona cevap vermeyen ve ağır RDS, intertisyel amfizem, tekrarlayan pnömotoraks veya mekonyum aspirasyon sendromu olan hastalarda karbondioksit atılımı ve oksijenizasyonu düzeltir. Yüksek frekanslı ossilutuvor ventilasyon (HFOV) ve yüksek frekanslı jey ventilasyon (HFJV) en sık kullanılan metotlardır. HFOV, BPD’yi azaltır, fakat hava kaçağını artırır ve İVK ve periventriküler lökomalazi (PVL) riskini artırabilir. HFOV stratejileri, sürfaktan tedavisi ile birlikte gaz değişimini düzeltebilir. HFOV, konvansiyonel ventilasyon ile karşılaştırıldığında RDS’li bebeğin tedavisinde başlangıç ventilasyon stratejisi olarak kullanımda avantaj sağlamamaktadır.¹³

2.2.10.7. Farmakolojik Tedaviler

RDS’nin tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde klinisyenler için bazı farmakolojik seçenekler bulunmaktadır. Doğum tartısı <1000 gr bebeklere yüksek dozda vitamin A verilmesinin 36.haftada ölüm ve/veya BPD’de azalma ile prematüre retinopatisi ve nazokomiyal sepsiste azalma sağladığı gösterilmiştir.⁹⁶ Mekanik vantilatörden ayrılmayı kolaylaştırmak için kafein kullanılabilir. Mekanik vantilatörde 1-2 haftadan uzun kalan bebeklerde ekstübasyonu kolaylaştırmak için düşük doz deksametazonun tedavisi düşünülmelidir.⁹¹ Erken doğmuş bebeklerde iNO kullanımı, pulmoner hipertansiyona bağlı ağır hipoksemisi olanlarla sınırlı olmalıdır.⁹¹ Respiratuvar distres sendromunda metabolik asidoz perinatal asfiksi ve hipotansiyonun

sonucu olarak ve sıklıkla canlandırma gereksinimi olan bebeklerde görülebilir. Sodyum bikarbonat, 1-2 mEq/kg, 5-20 dakikada periferik veya umbilikal ven yolu ile verilebilir, ardından 30 dakika içinde asit baz durumu belirlenir veya birkaç saatte verilebilir. Hipotansiyon ve vena cava süperiordaki düşük kan akımı, merkezi sinir sisteminin morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir ve bu durum volüm genişleticiler ve vazopressör ajanlarla tedavi edilmelidir. RDS'den grup B streptokok veya diğer bakteriyel enfeksiyonları ayırma zorluğundan dolayı, ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Ventile edilen çoğu bebeğe sedasyon için benzodiyazepin veya ağrı kesici olarak opioid (morfin, fentanil) verilir.¹³

2.2.10.8. Komplikasyonlar

RDS ve tedavisine bağlı başlıca komplikasyonlar kronik akciğer hastalığı, pulmoner kanama, patent duktus arteriyozus, intraventriküler kanama ve prematüre retinopatidir. Hava kaçakları (pulmoner interstisiyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem), havayolu zedelenmesi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, periventriküler kanama, periventriküler hemorajik infarkt, nörogelişimsel gerilik, sepsis, pnömoni ve ölüm görülebilecek diğer komplikasyonlardır.^{3,4}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Bu çalışmaya 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine yatırılmış 26-32 gebelik haftaları arasında doğmuş respiratuvar distres sendromu tanısı alan prematüre yenidoğan bebekler alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 6 Ekim 2017 tarihli 27/69 nolu kararı ile onaylandı. Dış merkezde doğanlar, multiple konjenital anomalisi olanlar, konjenital kalp hastalığı, konjenital pnömoni, hidrops fetalis, herhangi bir genetik hastalığı olan preterm ve respiratuvar distres sendromu için birden fazla maternal risk faktörü olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Doğumdan hemen sonra ayrıntılı yenidoğan muayeneleri yapılarak bebeklerin ağırlıkları, boyları, baş çevreleri, cinsiyetleri, 1, 5 ve 10. dakika APGAR skorları dosyalara kaydedilmişti. Gebelik yaşı, tamamlanmış gebelik haftası olarak obstetrik ölçümlerle (son adet tarihi, standart obstetrik parametreler ve USG) ve New Ballard muayenesi ile tayin edilmiş. New Ballard muayenesi özellikle anneye ve gebeliğe ait verilerin tam olarak bilinmediği olgularda kullanılmıştı.

RDS tanısı; yasaamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, SpO_2 'yi % 90-95 arasında tutmak için FiO_2 ihtiyacının % 40 üzerinde olması, nCPAP dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, tipik akciğer radyografik bulguları ve arteriyel kan gazları ile konulmuştu. Kliniğin RDS tedavisine yaklaşımı; sürfaktan doğum salonunda stabilizasyon için entübe edilen ya da anneye steroid yapılmamış aşırı pretermelerde önleyici olarak uygulanması, eğer doğum salonunda uygulanmadıysa RDS riski olan bebeklerde sürfaktan tedavisi olabildiğince erken uygulanması, ilk dozdan sonra O_2 ihtiyacında azalma olmuyorsa, ventilatör desteği artış gerektiriyorsa 2-6 saat içinde dozun tekrarlanması şeklinde idi. Entübasyon, satürasyonu % 90-95 arasında koruyabilmek için % 40'dan fazla FiO_2 ihtiyacı olan ve klinik olarak solunum sıkıntısı fazla olan hastalara uygulanmıştı. Bebek stabilize ettiği anda ekstübasyon denenip, ekstübasyona geçişte bazı bebeklerde nCPAP uygulanmıştı. RDS'yi neonatal pnömoniden ayırmak güç ve erken doğum nedeni sıklıkla enfeksiyon olduğu için solunum sıkıntısı olan prematürelere antibiyotik tedavisi başlanmış, sepsis/pnömoni şüphesi giderilince antibiyotikler kesilmişti. Sepsis değerlendirmesi tam

kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve kan-idrar kültür taramaları ile yapılmıştı. Kültür (+) sepsis; kan kültüründe üreme olanları, şüpheli sepsis ise; CRP yüksekliği olanlar ile klinik durumunda sepsis bulguları olup kültürlerinde üreme olmayanlardan oluşmuştu.

Doğumda büyüme geriliği (SGA; doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olması) Lubchenco tarafından tanımlanan büyüme eğrileri referans alınarak değerlendirildi. Doğumdan en az 24 saat önce anneye 24 mg betametazon uygulanması antenatal kortikosteroid profilaksisi olarak kabul edildi. Kan şekerinin 47 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlandı. NEK tanısı; klinik bulgular, ayakta direkt batın grafisi ve kan enfeksiyon belirteçleri doğrultusunda Bell kriterlerine göre belirlenmişti. Kraniyal ultrasonografi bulgularına göre intrakraniyal kanama ve hidrocefali tespit edilen bebekler gruplandırılmıştı. Prematüre apnesi, solunumun 15 saniyeden daha uzun durması ve birlikte bradikardi ve/veya saturasyon düşüklüğü olması olarak tanımlandı. PDA tanısı ekokardiyografide duktus üzerinden soldan sağa şantın görülmesi ile konulmuştu. Preterm bir bebekte düzeltilmiş 36. haftada, oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam eden bebeklere BPD tanısı konulmuştu. Göz hastalıkları uzmanı tarafından riskli bebekler için ROP taraması/muayenesi için rutin ziyaretler yapılmıştı. ROP tanı ve evrelendirilmesine postnatal 31-33. gebelik haftası ya da postnatal 4-6. haftalarda (hangisi daha erken ise) göz uzmanı tarafından yapılan değerlendirme ile karar verilmişti.

Gebelikte görülen İYE için kesin tanı etkenin gösterilmesiyle konulmaktadır. Gebelikte prenatal taramalarda idrar kültürü örneği annelerden orta akım idrar örneği olacak şekilde alınmıştı. İdrar kültüründe tek cins 10^5 CFU/ml ya da daha fazla bakteri üremesi anlamlı bakteriüriyi gösterdiğinden, üremesi olanlar çalışmaya alındı. Preeklampsi, gebelikte hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve/veya ödem olarak tanımlanmaktadır. Tansiyonun 140/90 mmHg ve idrarda protein atılımının 300 mg/gün'ün üzerinde olması preeklampsi kabul edildi. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında saptanan veya başlayan, değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Taramada açlık plazma glukoz, random glukoz ve HbA1c kullanılmıştı. Açlık kan şekerinin en az 2 ölçümünde 126 mg/dl ve üzerinde olması veya 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde 2.saatte bakılan kan şekerinin 140 mg/dl ve üzerinde olması ile gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulmuştu. Gestasyonel diyabetes mellitus için tanı ve tarama testleri gebeliğin

24-28. haftaları arasında yapılmıştı. 37. gebelik haftasından önce amniyon sıvısının gelmesi erken membran rüptürü olarak tanımlandı. Maternal risk faktörleri obeziteyle ilişkili olabileceğinden annelerin gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) çalışmamızda değerlendirilmiştir. Annelerin gebelik öncesi VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1995 ve 2000 yıllarında yayınlayarak 2004'te güncellediği obezite tanımına göre obezite, VKİ bağlamında sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). VKİ, erişkin bireylerde kiloyla boy arasındaki ilişkiyi kullanarak kişinin az kilolu, normal, fazla kilolu ya da obez olarak tanımlanmasında kullanılan basit bir ölçüttür.

Tablo 2. Vücut kitle indeksi'ne göre erişkinlerde sınıflandırma

Gebelik öncesi VKİ	VKİ (kg/m ²) (DSÖ)
Düşük kilolu	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla kilolu	25,0-29,9
Obez	≥30,0

Mortalite riskini öngörebilmek amacıyla SNAP-PE II skorlama sistemi kullanıldı. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan olguların doğum sonrası ilk 12 saat içindeki en kötü verileri dikkate alınarak dokuz parametere üzerinden değerlendirildi. Ortalama kan basıncı diyastolik kan basıncı (KB)+ (sistolik KB-diyastolik KB)/3 fomülüyle hesaplandı.⁹⁷

Bu çalışmada 26-32 gebelik haftasında doğan ve RDS kliniği olan prematür bebeklerdeki maternal risk faktörlerinin RDS seyri, prognozu üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda neonatal dönemde görülen prematüritenin akut ve uzun dönem sorunları değerlendirilerek bebeklerin doğumunun zamanlaması ile ilgili kararların alınmasında ve gelişebilecek sorunların erken farkedilmesinde yol gösterici olması amaçlanmıştır. Çalışmamıza alınan 128 respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeğin retrospektif olarak epikriz bilgilerinden; demografik özellikleri, doğum tarihi, gebelik haftaları, antenatal steroid kullanımı, anne yaşı, annedeki hastalıklar, ilaç ve madde kullanımı öyküleri, doğum şekli, cinsiyet, doğumdaki ölçümleri, 1, 5 ve 10. dakika APGAR skorları, yapılan tedaviler (antenatal steroid, sürfaktan, mekanik ventilatör desteği gibi), izlemde gelişen sepsis, İVK, NEK, BPD olguları, yatış süresi, exitus ve taburculuk oranları, ventilatörde kalma süresi, hastanede yatış süresi veri toplama formlarına kaydedildi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar

doğum kilosuna göre 4 gruba ayrıldı. <750 gr olanlar grup 1, 750-999 gr arasında olanlar grup 2, 1000-1249 gr arasında olanlar grup 3 ve ≥ 1250 gr olan hastalar ise grup 4 olarak tanımlandı. Maternal risk faktörü olarak gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi, idrar yolu enfeksiyonu, sigara içimi, gestasyonel diyabet, çoğul gebelik alınmıştır. Maternal risk faktörleri anne dosyası ve epikriz bilgilerinden bakılarak veri toplama formuna kaydedildi. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan 19 hasta, idrar yolu enfeksiyonu olan 13 hasta, annede sigara içim öyküsü olan 10 hasta, gestasyonel diyabeti olan 11 hasta, çoğul gebelik olan 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Birden fazla maternal risk faktörleri olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Belirlenen 5 risk faktöründen RDS tanısı alan toplam 67 hasta vaka grubunu oluşturmaktadır. Risk faktörleri olmayan 61 RDS'li hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Prematüriteliğin akut dönem sorunları NEK, hipoglisemi, prematüre apnesi, PDA, İVK, pnömotoraks, pnömoni ve uzun dönem sorunları ROP, BPD, prematüre anemisi değerlendirmeye alındı. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet, gebelik yaşı, maternal yaş, doğum şekli, doğum ağırlığı, gebelik sayısı, APGAR skorları, sürfaktan uygulanma sayısı, mekanik ventilatörde kalma süresi, toplam oksijen alma süreleri, hastanede yatış süresi, SGA olup olmadığı, TPN süresi, beslenmeye başladığı gün, toplam antibiyotik kullanım süresi, SNAP-PE II skorlaması, prematüreliliğin akut ve uzun dönem sorunlarının gelişimi karşılaştırıldı.

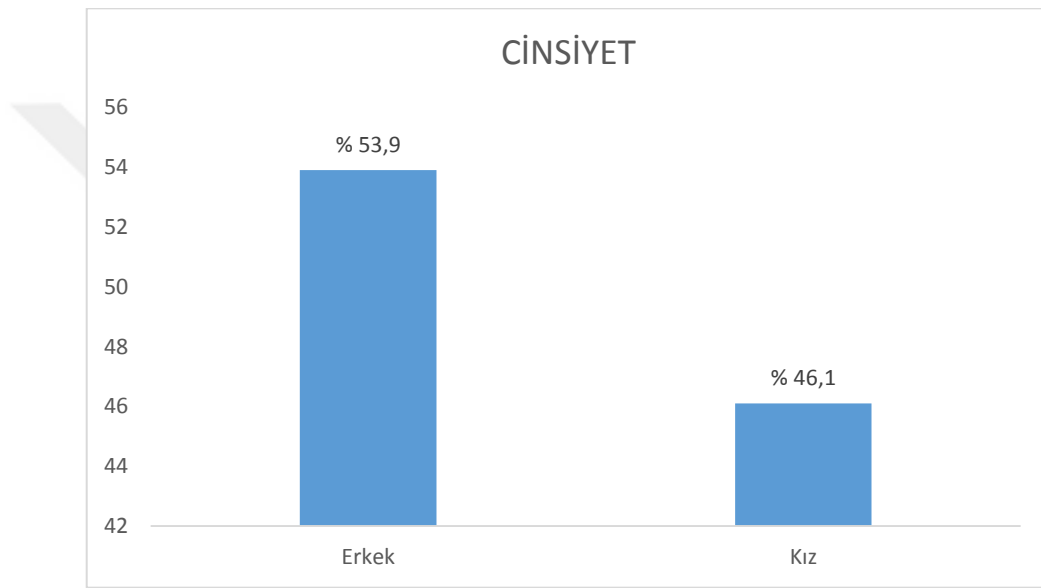
3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı değişkenler ile bağımsız değişkenler arasındaki lineer ilişkiyi modellemek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

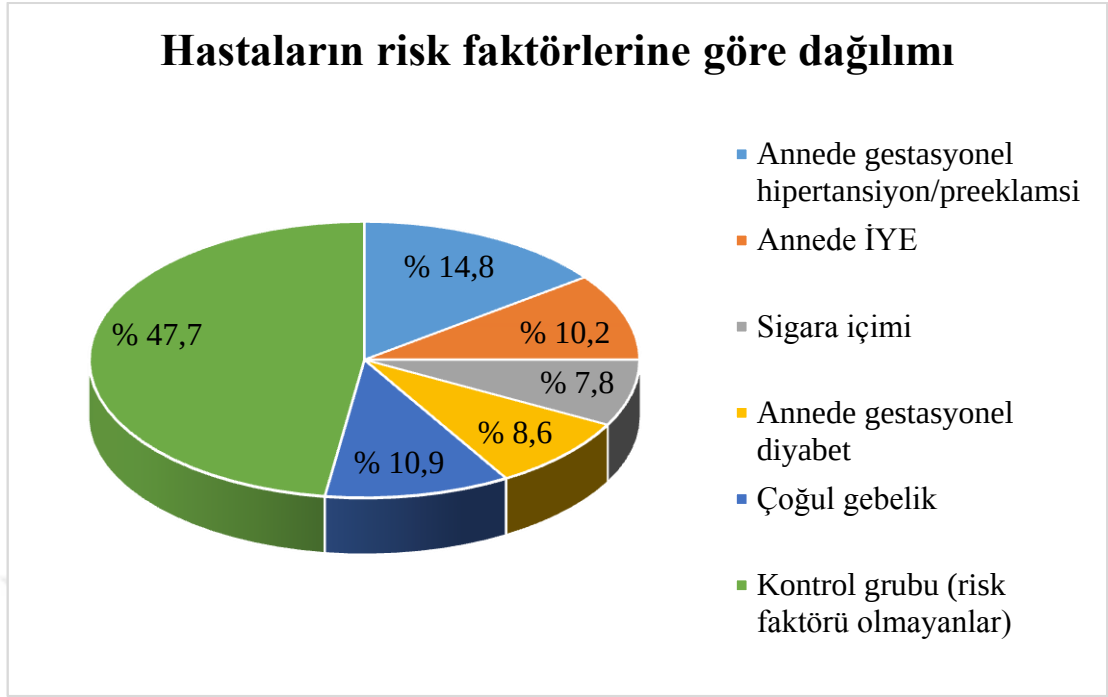
4.1. Hastaların Genel ve Demografik Özellikleri

Toplam 128 respiratuvar distres sendromu olan bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerin % 46,1'inin (n = 59) cinsiyeti kız, % 53,9'nun (n = 69) cinsiyeti erkekti (Şekil 5). Gebeliklerin doğum şekline göre % 84,4'ü (n = 108) C/S ile, % 15,6'sı (n = 20) NSVY ile gerçekleşti.



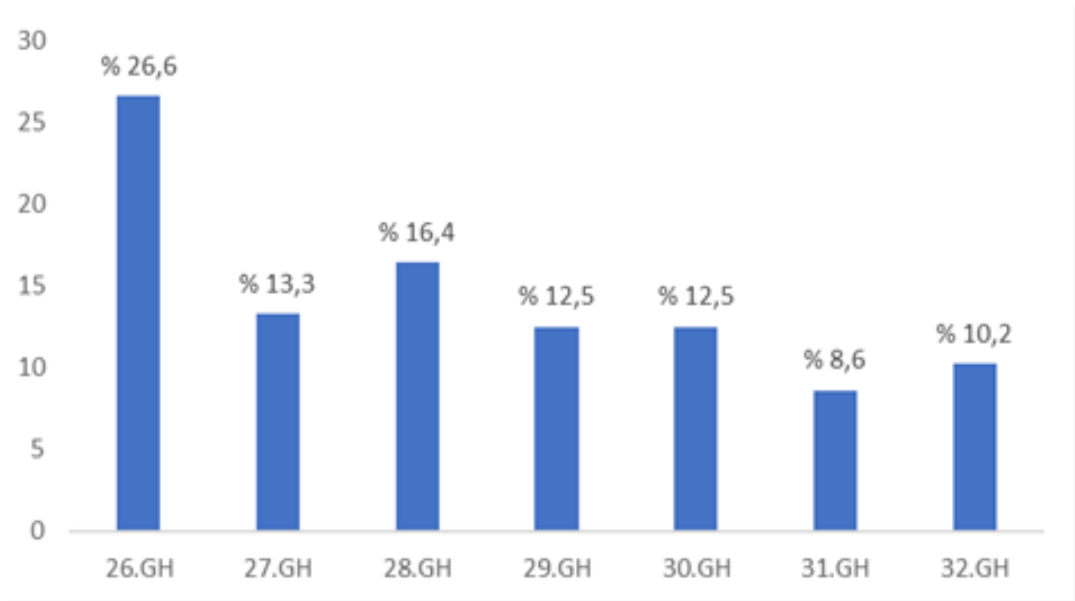
Şekil 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 52,3'ü (n = 67) vaka grubunu, % 47,7'si kontrol grubunu oluşturmaktadır. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar tüm hastaların % 14,8'ini (n = 19), annede idrar yolu enfeksiyonu olanlar % 10,2'sini (n = 13), annede sigara içim öyküsü olanlar % 7,8'ini (n = 10), annede gestasyonel diyabeti olanlar % 8,6'sını (n = 11), çoğul gebelik olanlar % 10,9'unu (n = 14) oluşturdu (Şekil 6).



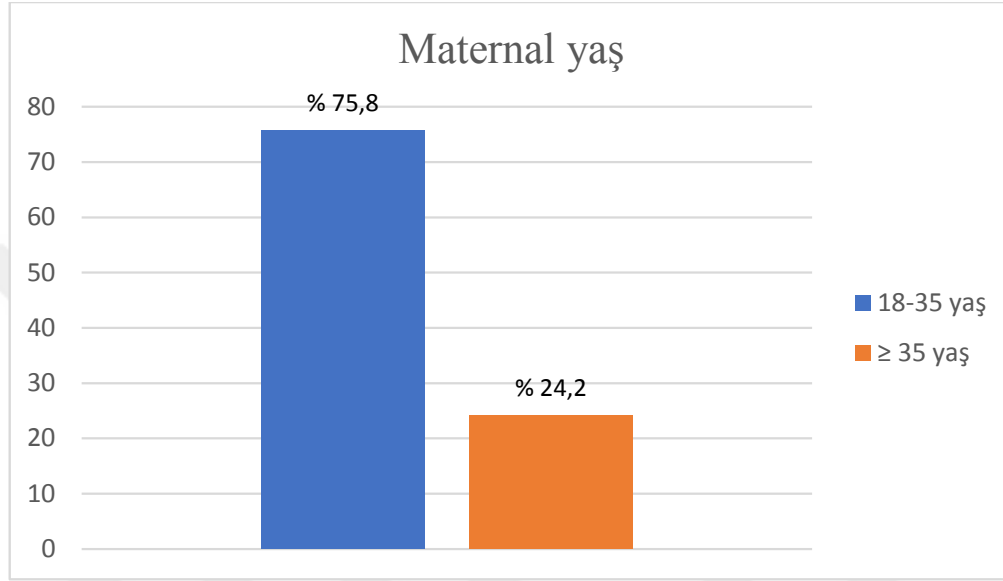
Şekil 6. Hastaların risk faktörlerine göre dağılımı

Çalışmaya alınan 128 bebeğin % 26,6'sı (n = 34) 26. gebelik haftasında, % 13,3'ü (n = 17) 27. gebelik haftasında, % 16,4'ü (n = 21) 28. gebelik haftasında, % 12,5'i (n = 16) 29. gebelik haftasında, % 12,5'i (n = 16) 30. gebelik haftasında, % 8,6'ü (n = 11) 31. gebelik haftasında, % 10,2'ü (n = 13) 32. gebelik haftasında doğan bebeklerden oluşmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. Gebelik haftasına göre dağılım

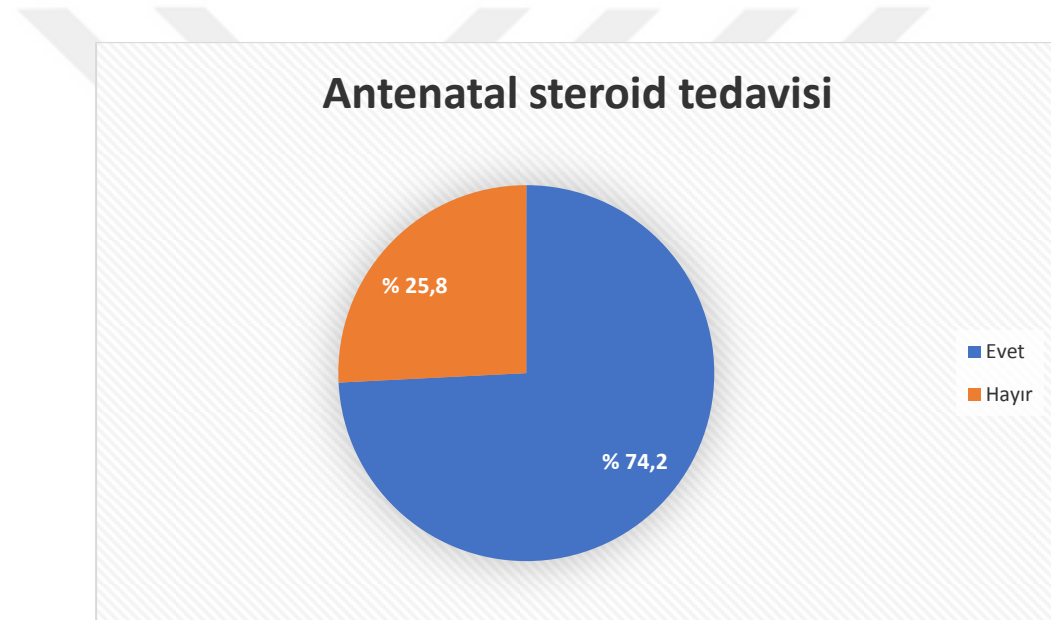
Gebelik yaşına göre 3 gruba ayrılan hastalardan grup 1 (26 ve 27. gestasyonel hafta) % 39,8'ini (n = 51), grup 2 (28 ve 29. gestasyonel hafta) % 28,9'unu (n = 37), grup 3 (30 ve 32. gestasyonel hafta arasında olanlar) % 31,2'sini (n = 40) oluşturmaktaydı. Anne yaşı ortalaması $29,59 \pm 6,015$ (18-43) idi. Annelerin % 75,8'i (n = 97) 35 yaşın altında; % 24,2'si de (n = 31) 35 yaş ve üzerinde idi (Şekil 8).



Şekil 8. Maternal yaşa göre dağılım

Annenin eğitim durumuna göre değerlendirildiğinde okur yazar olup okul bitirmeyenler % 9,4'ü (n = 12), ilkokul mezunları % 25,8'i (n = 33), ortaokul mezunları % 25,8'i (n = 33), lise mezunları % 21,9'u (n = 28), üniversite mezunu olanlar % 17,2'sini (n = 22) oluşturdu. Annelerin gebelik öncesi VKİ değerlendirildiğinde % 24,2'si (n = 31) 18,5-24,9, % 40,6'sı (n = 52) 25-29,9, % 31,2'si (n = 40) 30-34,9, % 3,9'u (n = 5) VKİ 35'in üzerindeydi. Annelerin % 7,8'i (n = 10) gebeliğinde sigara kullanmıştı. Gebeyken ilaç kullanımına bakıldığında; ilaç kullanım öyküsü olanlar % 31,2 (n = 40), ilaç kullanım öyküsü olmayanlar % 68,8 (n = 88) idi. Annelerin gebeyken % 13,1'inin (n = 17) antibiyotik, % 3,8'inin (n = 5) insülin, % 1,6'sının (n = 2) tokolitik, % 6,2'sinin (n = 8) diğer ilaç tedavilerini (astım ilaçları, antireflü, antiemetik, tiroid hormon replasmanı) aldığı görüldü. Çalışmamızda gebeyken alkol alım öyküsü olan anne yoktu. Gebelik sayısına göre değerlendirildiğinde % 28,1'i (n = 36) 1. gebelik, % 26,6'sı (n = 34) annenin 2. gebelik, % 17,2'si (n = 22) 3. gebelik, % 15,6'sı (n = 20) 4. gebelik, % 12,5'i (n = 16) 5 veya üstündeki gebelikti. Annenin

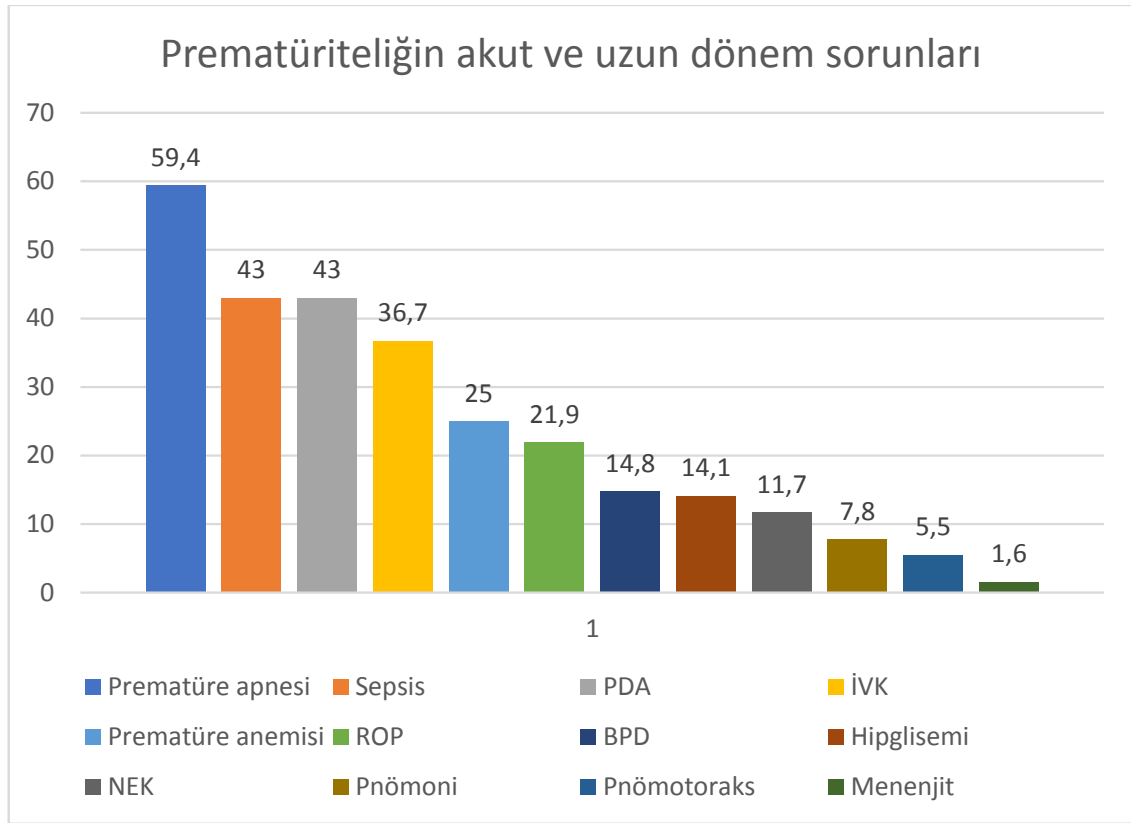
düşük sayısına göre değerlendirildiğinde % 21,9'unun (n = 28) bir düşüğü, % 9,4'unun (n = 12) iki düşüğü, % 3,9'unun (n = 5) üç veya daha fazla düşüğü vardı. Annelerin % 7'sinin (n = 9) ölü doğum öyküsü vardı. Annenin gebelikte ve doğumdaki hastalıkları değerlendirildiğinde % 21,1'inde (n = 27) plasental nedenler, % 9,4'ünde (n = 12) oligohidroamniyoz, % 8,6'sında (n = 11) anhidroamniyoz, % 3,1'inde (n = 4) anormal prezentasyon, % 0,8'inde (n = 1) polihidroamniyoz, % 0,8'inde (n = 1) uterin kanama görüldü. Hastaların % 7,8'inde (n = 10) erken membran rüptürü vardı. Birinci dakika ortalama APGAR değeri $4,62 \pm 1,553$ (1-8), beşinci dakika ortalama APGAR değeri $6,77 \pm 1,26$ (4-9) ve onuncu dakika APGAR değeri $7 \pm 0,00$ olarak değerlendirildi. Antenatal steroid % 74,2 (n = 95) hastaya uygulanmıştı (Şekil 9).



Şekil 9. Antenatal steroid tedavisi kullanımı

Mekanik ventilatör desteği alan bebeklerin % 91,4'ü (n = 17) nazal CPAP (nCPAP) ve nazal SIMV (nSIMV) modunda izlendi. Nazal CPAP ve nSIMV modunda ortalama izlem süresi $12,547 \pm 10,13$ (1-59) ve ortalama başlangıç basıncı $5,95 \pm 0,419$ (5-7) idi. Entübe edilerek konvansiyonel modda izleme alınan hastalar % 78,1 (n = 100)'di. HFOV'de kalma süresi $6,77 \pm 5,068$ (1-20) idi. Toplam oksijen alma süresi $30,38 \pm 23,27$ (4-159) idi. Sürfaktan uygulanma sayısına göre değerlendirildiğinde % 70,3'üne (n = 90) bir doz; % 29,7'sine (n = 38) iki veya daha fazla doz uygulandı. Bebeklerin ortalama hastanede yatış süresi $58,62 \text{ gün} \pm 34,06$ (4-169) gündü. Hastalarımızın % 8,6'si (n = 11) 7-30 gün içerisinde; % 25,8'i (n = 33) 30-60 günde; % 35,9'u (n = 46) 60-90

günde taburcu oldu ve % 11,7'si (n = 15) 90 günden daha uzun süre yattı. Hastaların % 17,9'u (n = 23) kaybedildi. Exitus olan bebeklerin % 5,5'i (n = 7) ilk yedi gün içinde kaybedilirken; % 9,4'ü (n = 12) 7-30 gün içinde, % 1,6'si (n = 2) de 30-60 gün içinde, % 0,8'si (n = 1) de 60-90 gün içinde, % 0,8'si (n = 1) de 90 günden sonra kaybedildi. Hastaların % 11,7'sinde (n = 15) NEK, % 14,8'inde (n = 19) BPD, % 43'ünde (n = 55) PDA, % 59,4'ünde (n = 76) prematüre apnesi, % 5,5'inde (n = 7) pnömotoraks, % 25'inde (n = 32) prematüre anemisi, % 14,1'inde (n = 18) hipoglisemi, % 21,9'unda (n = 28) ROP, % 36,7'sinde (n = 47) İVK, % 43'ünde (n = 55) sepsis, % 1,6'sında (n = 2) menenjit, % 7,8'inde (n = 10) pnömoni görüldü (Şekil 10).



Şekil 10. Prematüriteliğin akut ve uzun dönem sorunları

Hastaların % 35,9'undan (n = 46) trakeal aspirat kültürü gönderilmişti. Trakeal aspirat kültürünün % 27,3'ünde (n = 35) üreme yok; % 8,6'sında (n = 11) üreme vardı. Hastaların % 99,2'sinden (n = 127) kan kültürü alınmıştı. Kan kültürlerinin % 63,3'ünde (n = 81) üreme yok; % 35,9'unda (n = 46) üreme vardı. Toplam antibiyotik kullanım süresi ortalaması $19,53 \pm 13,25$ (4-87) idi. Hastaların % 19,5'inde (n

= 25) SGA saptandı. Beslenmeye başlanan gün ortalama $5,69 \pm 4,157$ (1-23) idi. Total parenteral n trisy n süresi ortalama $28,48 \pm 20,22$ (2-108) idi. SNAP-PE II mortalite skorlaması ortalama değeri $33,36 \pm 30,11$ (0-106) idi.



4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Vaka grubu tüm hastaların % 52,3'ünü (n = 67), kontrol grubu % 47,7'sini (n = 61) oluşturdu. Vaka grubunun % 47,5'i (n = 28) kızdı, % 56,5'i (n = 39) erkekti. Kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kızdı, % 49,2'i (n = 30) erkekti. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,306) (Tablo 3).

Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
Kız	% 47,5 (n = 28)	% 50,8 (n = 31)	0,306
Erkek	% 56,5 (n = 39)	% 49,2 (n = 30)	

Vaka grubunda maternal yaş ortalaması $30,33 \pm 6,187$, kontrol grubunda $28,77 \pm 5,750$ idi. Vaka ve kontrol grubu arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,144). Vaka grubunda gebelik haftası ortalaması $28,15 \pm 1,885$, kontrol grubunda $28,34 \pm 2,213$ idi. Vaka ve kontrol grupları arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,591). Vaka grubunda doğum ağırlığı ortalaması $1067,31 \pm 364,135$, kontrol grubunda $1188,52 \pm 507,405$ idi. Vaka ve kontrol grupları arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,121) (Tablo 4).

Tablo 4. Vaka grubu (n=67) ve kontrol grubunun (n=61) maternal yaş, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	p
Maternal yaş	Vaka	$30,33 \pm 6,187$	0,144
	Kontrol	$28,77 \pm 5,750$	
Gebelik haftası	Vaka	$28,15 \pm 1,885$	0,591
	Kontrol	$28,34 \pm 2,213$	
Doğum ağırlığı	Vaka	$1067,31 \pm 364,135$	0,121
	Kontrol	$1188,52 \pm 507,405$	

Vaka grubunun % 85,1'ine (n = 57), kontrol grubunun % 83,6'sına (n = 51) C/S uygulandı. Vaka grubunun ise % 14,9'u (n = 10), kontrol grubunun % 16,4'ü (n = 10) NSVY ile doğdu. Vaka ve kontrol grupları arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,819) (Tablo 5).

Tablo 5. Vaka ve kontrol grupların doğum şekline göre dağılımı

	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
C/S	% 85,1 (n = 57)	% 83,6 (n = 51)	0,819
NSVY	% 14,9 (n = 10)	% 16,4 (n = 10)	

Vaka grubunda 26-27. gebelik haftasında (grup 1) olanlar % 49 (n = 25), kontrol grubunda ise % 51 (n = 26) idi. Vaka grubunda 28-29. gebelik haftasında (grup 2) olanlar % 62,2 (n = 23), kontrol grubunda ise % 37,8 (n = 14) idi. Vaka grubunda 30-32. gebelik haftasında (grup 3) olanlar % 47,5 (n = 19), kontrol grubunda ise % 52,5 (n = 21) idi. Vaka ve kontrol grupları arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,362) (Tablo 6).

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubunun gebelik haftası gruplarına göre karşılaştırılması.

	Grup 1 (26-27 GH)	Grup 2 (28-29 GH)	Grup 3 (30-32 GH)	p
Vaka	% 49 (n = 25)	% 62,2 (n = 23)	% 47,5 (n = 19)	0,362
Kontrol	% 51 (n = 26)	% 37,8 (n = 14)	% 52,5 (n = 21)	

Vaka grubunda ilaç kullanımı % 46,3 (n = 31), kontrol grubunda % 14,8 (n = 9) idi. Vaka grubunda ilaç kullanımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p<0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunda annenin ilaç kullanımının karşılaştırılması

	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
Gebelikte ilaç kullananlar	% 46,3 (n = 31)	% 14,8 (n = 9)	< 0,05
Gebelikte ilaç kullanmayanlar	% 53,7 (n = 36)	% 85,2 (n = 52)	

Antenatal steroid tedavisi vaka grubunun % 80,6'sına (n = 54) uygulanmış; kontrol grubunun % 67,2'sine (n = 41) uygulanmıştı. Vaka ve kontrol grupları arasında antenatal steroid kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (n = 0,084) (Tablo 8).

Tablo 8. Vaka ve kontrol grubunun antenatal steroida göre karşılaştırılması

	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
Antenatal steroid uygulananlar	% 80,6 (n = 54)	% 67,2 (n = 41)	0,084
Antenatal steroid uygulanmayanlar	% 19,4 (n = 13)	% 32,8 (n = 20)	

Annenin VKİ'si 18,5-24,9 arasında olanlar vaka grubunda % 14,9 (n = 10), kontrol grubunun % 34,4 (n = 21) idi. Annenin VKİ'si 25-29,9 arasında olanlar vaka

grubunda % 43,3 (n = 29), kontrol grubunun % 37,7 (n = 23) idi. Annenin VKİ'si 30-34,99 arasında olanlar vaka grubunda % 38,8 (n = 26), kontrol grubunun % 23 (n = 14) idi. Annenin VKİ'si 35< olanlar vaka grubunda % 3 (n = 2), kontrol grubunun % 4,9 (n = 3) idi. Vaka grubunda VKİ 30-35 olanlar istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,043). Obezite vaka grubunda daha fazlaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Vaka ve kontrol grubunun annenin VKİ'ne göre karşılaştırılması

VKİ	Vaka	Kontrol	p
18,5 - 24,9	% 14,9 (n = 10)	% 34,4 (n = 21)	0,043
25 - 29,9	% 43,3 (n = 29)	% 37,7 (n = 23)	
30 - 35	% 38,8 (n = 26)	% 23 (n = 14)	
35 <	% 3 (n = 2)	% 4,9 (n = 3)	

Vaka grubunun % 23,9'unda (n = 16), kontrol grubunun % 14,8'inde (n = 9) SGA vardı. Vaka ve kontrol grupları arasında SGA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,193).

Nazal CPAP ve nazal SIMV uygulanma süresi vaka grubunda (n = 63) ortalama 14,238±11,711 gün, kontrol grubunda (n = 54) ortalama 10,574±7,5401 gündü. Vaka grubunda nCPAP ve nSIMV süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,044). Nazal CPAP ve nSIMV başlangıç basıncı vaka grubunda ortalama 6,021±0,412, kontrol grubunda ortalama 5,881±0,419 idi. Vaka ve kontrol grubu arasında nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (n = 0,073). Entübe şekilde konvansiyonel modda izlem süresi vaka grubunda ortalama 10,46±12,917 gün, kontrol grubunda ortalama 7,96±6,566 gündü. Vaka ve kontrol grubu arasında entübe şekilde konvansiyonel modda izlem süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,215). HFOV süresi vaka grubunda ortalama 6,18±5,071, kontrol grubunda ortalama 7,46±5,066 idi. Vaka ve kontrol grupları arasında HFOV süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,329). TPN süresi vaka grubunda ortalama 30,55±21,186 gün, kontrol grubunda ortalama 26,21±19,037 gündü. Vaka ve kontrol grupları arasında TPN süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,227). Hastaların antibiyotik kullanım süresi vaka grubunda ortalama 21,46±14,727 gün, kontrol grubunda ortalama 17,41±11,157 gündü. Vaka ve kontrol grupları arasında hastaların antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,080). Vaka grubunda ortalama oksijen alma süresi 34,27±27,154 gün, kontrol grubunda ortalama 26,10±17,33

gündü. Vaka grubunda toplam oksijen alma süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzundu ($p = 0,047$) (Tablo 10).

Tablo 10. Vaka (n = 67) ve kontrol grubunun (n = 61) mekanik ventilatör süresi, toplam oksijen alma süresi, TPN süresi ve antibiyotik kullanım süresine göre karşılaştırılması

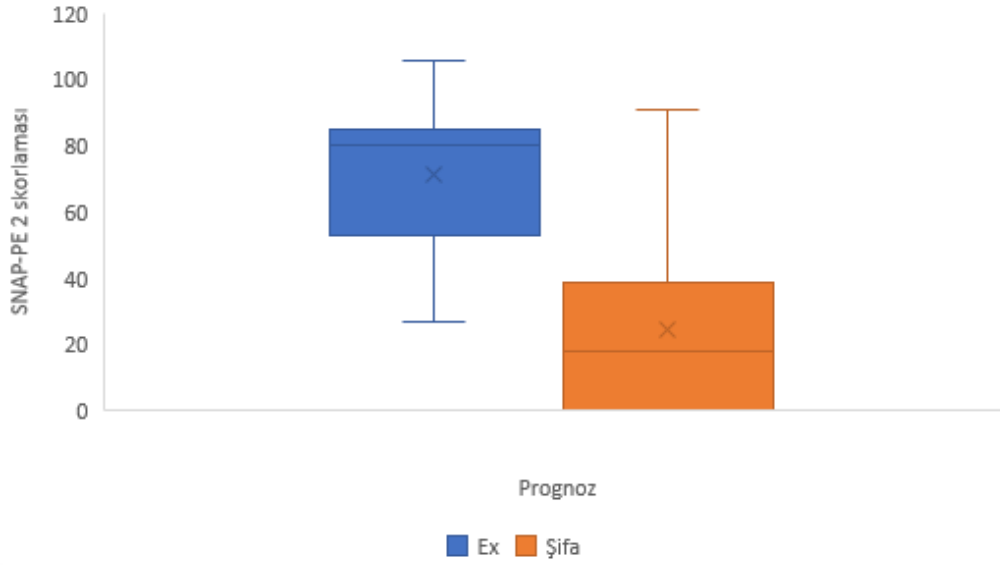
	Grup	N	Ortalama	p
nCPAP ve nSIMV süresi	Vaka	63	14,238±11,711	0,044
	Kontrol	54	10,574±7,5401	
nCPAP ve nSIMV basıncı	Vaka	63	6,021±0,412	0,073
	Kontrol	54	5,881±0,419	
Konvansiyonel Mod süresi	Vaka	54	10,46±12,917	0,215
	Kontrol	46	7,96±6,566	
HFOV süresi	Vaka	33	6,18±5,071	0,329
	Kontrol	28	7,46±5,066	
TPN süresi	Vaka	67	30,55±21,186	0,227
	Kontrol	61	26,21±19,037	
Antibiyotik kullanım süresi	Vaka	67	21,46±14,727	0,080
	Kontrol	61	17,41±11,157	
Toplam oksijen alma süresi	Vaka	67	34,27±27,154	0,047
	Kontrol	61	26,10±17,33	

Vaka grubunda ortalama hastanede yatış süresi 64,49±35,246 gün, kontrol grubunda ortalama hastanede yatış süresi 52,18±31,771 gündü. Vaka grubunda hastanede yatış süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı ($p = 0,041$) (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve kontrol grubunun hastanede yatış süresine göre karşılaştırılması

Grup	N	Hastanede ortalama yatış süresi	p
Vaka	67	64,49±35,246	0,041
Kontrol	61	52,18±31,771	

Çalışmaya alınan 128 hastanın % 18'i (n = 23) kaybedildi, % 82'si (n = 105) şifa ile taburcu edildi. Vaka grubunun % 17,9'u (n = 12), kontrol grubunun % 18'i (n = 11) kaybedildi. Vaka ve kontrol grupları arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,986$). Kaybedilen hastaların (n = 23) SNAP-PE II skorlaması ortalaması 71,4348±2,24961, şifa ile taburcu olan hastaların (n = 105) SNAP-PE II skorlaması ortalaması 24,6571±2,45662 idi. SNAP-PE II skorlaması ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). SNAP-PE II skorlaması mortaliteyi göstermekteydi (Şekil 11).



Şekil 11. SNAP-PE II skorlaması ile prognozun değerlendirilmesi

Vaka grubunun % 73,1'ine (n = 49) bir doz sürfaktan, % 26,9'una (n = 18) iki veya daha fazla doz sürfaktan uygulandı; kontrol grubunun % 68,9'unda (n = 42) bir doz sürfaktan, % 31,1'ine (n = 19) iki veya daha fazla doz sürfaktan uygulandı. Vaka ve kontrol grupları arasında uygulanan sürfaktan dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,631) (Tablo 12).

Tablo 12. Vaka ve kontrol grubunun uygulanan sürfaktan dozuna göre karşılaştırılması

Sürfaktan dozu	Vaka	Kontrol	p
1 doz	% 73,1 (n = 49)	% 68,9 (n = 42)	0,631
2 veya daha fazla doz	% 26,9 (n = 18)	% 31,1 (n = 19)	

Vaka grubunun % 52,2'sinin (n = 35) birinci dakika APGAR skoru 0-4 arasında, % 44,8'sinin (n = 30) birinci dakika APGAR skoru 5-7 arasında, % 3'ünün (n = 2) birinci dakika APGAR skoru 8-10 arasındaydı. Kontrol grubunun % 39,3'ünün (n = 24) birinci dakika APGAR skoru 0-4 arasında, % 59'unun (n = 36) birinci dakika APGAR skoru 5-7 arasında, % 1,6'sının (n = 1) birinci dakika APGAR skoru 8-10 arasındaydı. Vaka ve kontrol grupları arasında birinci dakika APGAR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,265) (Tablo 13).

Tablo 13. Vaka ve kontrol grubunun birinci dakika APGAR süresine göre karşılaştırılması

Birinci dakika APGAR skoru	Vaka	Kontrol	p
0 - 4	% 52,2 (n = 35)	% 39,3 (n = 24)	0,265
5 - 7	% 44,8 (n = 30)	% 59 (n = 36)	
8 - 10	% 3 (n = 2)	% 1,6 (n = 1)	

Vaka grubunun % 1,5'nin (n = 1) beşinci dakika APGAR skoru 0-4 arasında, % 65,7'sinin (n = 44) beşinci dakika APGAR skoru 5-7 arasında, % 32,8'sinin (n = 22) beşinci dakika APGAR skoru 8-10 arasındaydı. Kontrol grubunun % 3,3'ünün (n = 2) beşinci dakika APGAR skoru 0-4 arasında, % 63,9'unun (n = 39) beşinci dakika APGAR skoru 5-7 arasında, % 32,8'sinin (n = 20) beşinci dakika APGAR skoru 8-10 arasındaydı. Vaka ve kontrol grupları arasında beşinci dakika APGAR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,799) (Tablo 14). Vaka grubundan 22 hastanın, kontrol grubundan 15 hastanın onuncu dakika APGAR skoru 7'idi.

Tablo 14. Vaka ve kontrol grubunun 5. dakika APGAR skorunun karşılaştırılması

Beşinci dakika APGAR skoru	Vaka	Kontrol	p
0 - 4	% 1,5 (n = 1)	% 3,3 (n = 2)	0,799
5 - 7	% 65,7 (n = 44)	% 63,9 (n = 39)	
8 - 10	% 32,8 (n = 22)	% 32,8 (n = 20)	

Vaka grubundan % 70 hastanın (n = 42), kontrol grubunda % 58,8 hastanın (n = 39) kan kültüründe üreme olmadı. Vaka grubundan % 30 hastanın (n = 18), kontrol grubunda % 41,2 hastanın (n = 28) kan kültüründe üreme oldu. Vaka ve kontrol grupları arasında hastaların kan kültürü sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,168).

Prognoz üzerinde en etkili olan bağımsız değişkeni belirlemek üzere lojistik regresyon analizi uygulandı. Analiz sonucunda prognoz üzerinde en etkili değişkenler doğum ağırlığı (p = 0,008), hastanede yatış süresi (p<0,05) ve konvansiyonel mod süresi (p = 0,006) olarak bulundu. Doğum ağırlığı azaldıkça, hastanede yatış süresi ve konvansiyonel modda izlem süresi uzadıkça mortalite artmaktadır.

Vaka ve kontrol grupları arasında farkı yaratan en etkili bağımsız değişkeni belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Vaka ve kontrol grupları arasında farkı yaratan en etkili bağımsız değişkenler konvansiyonel mod süresi (p = 0,042), HFOV süresi (p = 0,010), toplam oksijen alma süresi (p = 0,005) olarak bulundu. ROP gelişme olasılığının kontrol grubuna göre 4.885 kat artığı bulunmuştur, fakat bu

istatistiksel olarak önemli risk faktörü olmasına yetmemiştir (odds ratio = 4,885, p = 0,052). Bununla birlikte % 95 güven aralığı oldukça genişti (0,984-24,241).

Vaka ve kontrol grupları arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Vaka ve kontrol grubunun prematüriteliğin uzun dönem sorunlarına göre karşılaştırılması

	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 26,9 (n = 16)	% 16,4 (n = 10)	0,152
BPD	% 17,9 (n = 12)	% 11,5 (n = 7)	0,306
Prematüre anemisi	% 28,4 (n = 19)	% 21,3 (n = 13)	0,358

Vaka ve kontrol grupları arasında prematüriteliğin akut dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Vaka ve kontrol grubunun prematüriteliğin akut dönem sorunların göre karşılaştırılması

	Vaka (n = 67)	Kontrol (n = 61)	p
Pnömotoraks	% 4,5 (n = 3)	% 6,6 (n = 4)	0,708
PDA	% 38,8 (n = 26)	% 47,52 (n = 29)	0,319
Prematüre apnesi	% 64,2 (n = 43)	% 54,1 (n = 33)	0,246
Hipoglisemi	% 16,4 (n = 11)	% 11,5 (n = 7)	0,422
NEK	% 13,4 (n = 9)	% 9,8 (n = 6)	0,527
İVK	% 38,8 (n = 26)	% 34,4 (n = 21)	0,608
Sepsis	% 50,7 (n = 34)	% 34,4 (n = 21)	0,062
Pnömoni	% 7,5 (n = 5)	% 8,2 (n = 5)	0,877

4.3. Risk Faktörü Annede Gestasyonel Hipertansiyon/Preeklampsisi Olanların

Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 14,8'ini (n = 19) annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olanlar oluşturdu. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grubun % 42,1'ü (n = 8) kız, % 57,9'u (n = 11) erkekti; kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kız, % 49,2'si (n = 30) erkekti. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,507). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grupta 825,00±53,993 (600-1070), kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı 1075,48±91,221 (540-2565) idi. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grup ile kontrol grubu arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,139). Gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan annelerin yaş ortalaması 31,11±2,53 (20-43), kontrol grubunun anne yaşı ortalaması 28,52±1,309 (19-41) idi. Risk faktörü olarak gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grup ile kontrol grubu arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,150) (Tablo 17).

Tablo 17. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olanlar ile kontrol grubunun maternal yaş, gebelik haftası, doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	p
Maternal yaş	Annede HT olan grup	31,11±2,530	0,150
	Kontrol	28,77±5,750	
Gebelik haftası	Annede HT olan grup	27,33±0,333	0,819
	Kontrol	28,34±2,213	
Doğum ağırlığı	Annede HT olan grup	825±53,993	0,139
	Kontrol	1188,52±507,405	

Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grupta beslenmeye başlanan gün ortalama 8,67±1,563 (4-20) gün, kontrol grubunda ortalama 7,29±0,969 (2-16) gündü. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olanlar ile kontrol grubu arasında beslenmeye başlanan gün açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,242). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grupta TPN süresi ortalama 34,44±4,944 (12-55) gün, kontrol grubunda ortalama 35,90±5,365 (6-102) gündü. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olanlar ile kontrol grubu arasında TPN süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p = 0,438$). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta antibiyotik kullanım süresi ortalama $21,22 \pm 3,063$ (11-34) gün, kontrol grubunda ortalama $23,29 \pm 3,171$ (6-60) gündü. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,700$) (Tablo 18).

Tablo 18. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması

	Annede HT olanlar (n=19)	Kontrol (n=61)	p
nCPAP ve nSIMV izlem süresi	$20,778 \pm 3,8794$ (5-35)	$9,952 \pm 1,658$ (2-36)	0,062
nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı	$6,033 \pm 0,1528$ (5,4-6,7)	$5,890 \pm 0,892$ (5-6,5)	0,242
Konvansiyonel modda izlem süresi	$6,22 \pm 1,97$ gün (1-21)	$10,67 \pm 1,710$ (2-25)	0,192
HFOV izlem süresi	$6,11 \pm 1,736$ gün (1-19)	$6,86 \pm 1,074$ (1-20)	0,272
Mekanik ventilatörde izlem süresi	$18,80 \pm 6,028$ (6-29)	$17,19 \pm 2,143$ (6-36)	0,812
Toplam oksijen alma süresi	$46,22 \pm 3,825$ (31-69)	$36 \pm 4,112$ (10-71)	0,105
Antibiyotik kullanım süresi	$21,22 \pm 3,063$ (11-34)	$17,41 \pm 1,157$ (6-60)	0,700
Beslenmeye başlanan gün	$8,67 \pm 1,563$ (4-20)	$7,29 \pm 0,969$ (2-16)	0,242
TPN süresi	$34,44 \pm 4,944$	$35,90 \pm 5,365$	0,438

Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta hastanede yatış süresi ortalama $75,44 \pm 5,088$ (46-101), kontrol grubunda ortalama $67,67 \pm 7,458$ (18-144) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,214$). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SNAP-PE II skorlaması ortalama $42,89 \pm 9,727$, kontrol grubunda ortalama $45,24 \pm 6,137$ idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,837$). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grubun % 15,8'i ($n = 3$), kontrol grubunun % 18'i ($n = 11$) kaybedildi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 1,000$) (Tablo 19).

Tablo 19. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında hastanede yatış süresi, mortalite ve SNAP-PE II skorlamasının karşılaştırılması

	Annede HT olanlar (n = 19)	Kontrol (n = 61)	p
Hastanede yatış süresi	75,44±5,088	67,67±7,458	0,214
SNAP-PE II skorlaması	42,89±9,727	45,24±6,137	0,837
Exitus	% 15,8 (n = 3)	% 18 (n = 11)	1,000

Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SGA'sı olanlar % 36,8 (n = 7), kontrol grubunda % 14,8 (n = 9) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SGA kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,050). Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grubun % 15,8'inde (n = 3) Kontrol grubunda ilaç kullanımı olanlar % 14,8 (n = 9), ilaç kullanmayanlar % 85,2 (n = 52) idi. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta ilaç kullananlar % 78,9 (n = 15), ilaç kullanmayanlar % 21,1 (n = 4) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlarda il aç kullanımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (p<0,05).

Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarını arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20)

Tablo 20. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede HT olanlar (n = 19)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 15,8 (n = 3)	% 26,9 (n = 16)	0,630
BPD	% 15,8 (n = 3)	% 11,5 (n = 7)	0,694
Prematüre anemisi	% 26,3 (n = 5)	% 21,3 (n = 13)	0,754

Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarını arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede HT olanlar (n = 19)	Kontrol (n = 61)	p
PDA	% 36,8 (n = 7)	% 47,52 (n = 29)	0,413
Prematüre apnesi	% 78,9 (n = 15)	% 54,1 (n = 33)	0,054
Hipoglisemi	% 5,3 (n = 1)	% 11,5 (n = 7)	0,672
NEK	% 15,8 (n = 3)	% 9,8 (n = 6)	0,437
İVK	% 36,8 (n = 7)	% 34,4 (n = 21)	0,847
Sepsis	% 57,9 (n = 11)	% 34,4 (n = 21)	0,068

4.4. Risk Faktörü Annede İdar Yolu Enfeksiyonu Olanların Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 10,2'sini (n = 13) annede idrar yolu enfeksiyonu olanlar oluşturdu. Risk faktörü olarak annede idrar yolu enfeksiyonu olanların % 38,5'ü (n = 5) kız, % 61,5'i (n = 8) erkekti; kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kız, % 49,2'i (n = 30) erkekti. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,418). İYE olan annelerin yaş ortalaması 29,2±1,625 (26-34), kontrol grubunun anne yaşı ortalaması 28,52±1,309 (19-41) idi. Annede İYE olan grupta ortalama doğum ağırlığı 974±161,512 (590-1550), kontrol grubunda ortalama 1075,48±91,221 (540-2565) idi.

Annede İYE olan grupta antibiyotik kullanım süresi ortalama 30,80±5,826 (9-43) gün, kontrol grubunda ortalama 23,29±3,171 (6-60) gündü. Risk faktörü olarak annede İYE olanlarda antibiyotik kullanım süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,010) (Tablo 22).

Tablo 22. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör mod ve süresinin karşılaştırılması

	Annede İYE olanlar (n=13)	Kontrol (n=61)	p
nCPAP ve nSIMV izlem süresi	14,600±3,7497 (1-22)	9,952±1,658 (2-36)	0,106
nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı	6,060±0,2088 (5,4-6,6)	5,890±0,0892 (5-6,5)	0,055
Konvansiyonel izlem süresi	13,80±6,681 (4-40)	10,67±1,710 (2-25)	0,855
HFOV izlem süresi	5±1,414 (2-10)	6,86±1,074 (1-20)	0,341
Mekanik ventilatörde izlem süresi	18,80±6,028 (7-42)	17,19±2,143 (6-36)	0,695
Toplam oksijen alma süresi	53±15,017 (9-103)	36±4,112 (10-71)	0,083
TPN süresi	39,20±9,227 (9-56)	35,90±5,365 (6-102)	0,143
Beslenmeye başlanan gün	6,8±2,154 (3-13)	7,29±0,969 (2-16)	0,064
Antibiyotik kullanım süresi	30,80±5,826 (9-43)	23,29±3,171 (6-60)	0,010

Annede İYE olan grupta SNAP-PE II skorlaması ortalama 19,60±6,713, kontrol grubunda ortalama 45,24±6,137 idi. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,847). Annede İYE olan grupta hastanede yatış süresi ortalama 93,80±22,413 (19-153), kontrol grubunda toplam hastanede yatış süresi ortalama

67,67±7,458 (18-144) gündü. Risk faktörü olarak annede İYE olanlarda toplam hastanede yatış süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,048) Annede İYE olan grupta % 15,4 (n = 2) hasta kaybedildi, kontrol grubunda % 18 (n = 11) hasta kaybedildi. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 1,000) (Tablo 23).

Tablo 23. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması, mortalite ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	Annede İYE olanlar (n = 13)	Kontrol (n = 61)	p
SNAP-PE II skorlaması	19,60±6,713	45,24±6,137	0,847
Hastanede yatış süresi	93,80±22,413	67,67±7,458	0,048
Exitus	% 15,4 (n = 2)	% 18 (n = 11)	1,000

Annede İYE olan grubun % 53,8'sinde (n = 7) ROP gelişti, kontrol grubunun % 16,4'ünde (n = 10) ROP gelişti. Risk faktörü olarak annede İYE olanlarda ROP gelişimi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,008) (Tablo 24).

Tablo 24. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede İYE olanlar (n = 13)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 53,8 (n = 7)	% 26,9 (n = 16)	0,008
BPD	% 30,8 (n = 4)	% 11,5 (n = 7)	0,094
Prematüre anemisi	% 46,2 (n = 6)	% 21,3 (n = 13)	0,083

Annede İYE olan grubun % 69,2'sinde (n = 9) sepsis gelişti, kontrol grubunda % 34,4'ünde (n = 21) sepsis gelişti Risk faktörü olarak annede İYE olanlarda sepsis gelişimi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,020) (Tablo 25).

Tablo 25. Annede İYE olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede İYE olanlar (n = 13)	Kontrol (n = 61)	p
PDA	% 7,7 (n = 1)	% 47,52 (n = 29)	0,008
Prematüre apnesi	% 69,2 (n = 9)	% 54,1 (n = 33)	0,317
Hipoglisemi	% 15,4 (n = 2)	% 11,5 (n = 7)	0,654
NEK	% 23,1 (n = 3)	% 9,8 (n = 6)	0,189
İVK	% 30,8 (n = 4)	% 34,4 (n = 21)	1,000
Sepsis	% 69,2 (n = 9)	% 34,4 (n = 21)	0,020

4.5. Annede Sigara İçimi Olan Grubun Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 7,8'ini (n = 10) annede sigara içimi öyküsü olanlar oluşturdu. Annede sigara içimi olanların % 70'i (n = 7) kız, % 30'u (n = 3) erkekti; kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kız, % 49,2'i (n = 30) erkekti. Sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,320). Annede sigara içimi olan grupta ortalama doğum ağırlığı 998,1±60,550, kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı 1075,48±91,221 idi.

Annede sigara içimi olan grupta ortalama 43,2±16,851 (13-106) gün, kontrol grubunda toplam oksijen alma süresi ortalama 36±4,112 (10-71) gündü. Risk faktörü olarak annede sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında toplam oksijen alma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,180). Annede sigara içimi olan grupta ortalama 47,8±14,256 (16-96) gün, kontrol grubunda TPN süresi ortalama 35,9±5,365 (6-102) gündü. Risk faktörü olarak sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında TPN süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,069). Annede sigara içimi olan grupta ortalama 6,40±0,678 (5-9), kontrol grubunda beslenmeye başlanan gün ortalama 7,29±0,969 (2-16) gündü. Kontrol grubunda beslenmeye başlanan gün annede sigara içimi olanlara göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,029). Annede sigara içimi olan grupta ortalama 30,80±14,140 (13-87) gün, kontrol grubunda antibiyotik kullanım süresi ortalama 23,29±3,171 (6-60) gündü. Risk faktörü olarak annede sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,354) (Tablo 26).

Tablo 26. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması

	Annede sigara içimi olanlar (n=10)	Kontrol (n=61)	p
nCPAP ve nSIMV izlem süresi	17±8,312 (4-49)	9,952±1,658 (2-36)	0,630
nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı	5,640±0,1691 (5-6)	5,890±0,892 (5-6,5)	0,273
Konvansiyonel modda izlem süresi	11,40±5,163 gün (2-31)	10,67±1,710 (2, 25)	0,283
HFOV izlem süresi	5±1,140 gün (2-9)	6,86±1,074 (1-20)	0,878
Mekanik ventilatörde izlem süresi	14,40±6,853 (2-40)	17,19±2,143 (6-36)	0,223
Toplam oksijen alma süresi	43,2±16,851 (13-106)	36±4,112 (10-71)	0,180
TPN süresi	47,80±14,256 (16-96)	35,90±5,365 (6-102)	0,069
Beslenmeye başlanan gün	6,40±0,678 (5-9)	7,29±0,969 (2-16)	0,029
Antibiyotik kullanım süresi	30,80±14,140 (13-87)	23,29±3,171 (6-60)	0,354

Annede sigara içimi olan grupta ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı 5,640±0,1691 (5-6), diğer risk faktörlerinin olduğu grupta 6,095±0,0924 (5,4-6,7), kontrol grubunda 5,890±0,0892 (5-6,5) idi. Annede sigara içimi olan grup, Diğer risk faktörlerinin olduğu grup ve kontrol grubunda nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı annede sigara içimi olan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,032). Diğer risk faktörlerinin olduğu grupta ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı daha yüksekti.

Annede sigara içimi olan grupta ortalama 83,60±12,580 (49-126) gün, kontrol grubunda toplam hastanede yatış süresi ortalama 67,67±7,458 (18-144) gündü. Risk faktörü olarak annede sigara içimi olanlarda hastanede yatış süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,035). Annede sigara içimi olan grupta ortalama 32±8,837, kontrol grubunda SNAP-PE 2 skorlaması ortalama 45,24±6,137 idi. Risk faktörü olarak annede sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında SNAP-PE 2 skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,752). Annede sigara içimi olan grupta % 10 (n = 1) hasta kaybedildi, kontrol grubunda % 18 (n = 11) hasta kaybedildi. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 1,000) (Tablo 27).

Tablo 27. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	Sigara içimi olanlar (n = 11)	Kontrol (n = 61)	p
SNAP-PE II skorlaması	32±8,837 (8-48)	45,24±6,137 (15-106)	0,752
Hastanede yatış süresi	83,60±12,580 (49-126)	67,67±7,458 (18-144)	0,035
Exitus	% 10 (n = 1)	% 18 (n = 11)	1,000

Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Sigara içimi olanlar (n = 10)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 40 (n = 4)	% 26,9 (n = 16)	0,100
BPD	% 10 (n = 1)	% 11,5 (n = 7)	1,000
Prematüre anemisi	% 10 (n = 1)	% 21,3 (n = 13)	0,674

Annede sigara içimi olan grubun % 70'inde (n = 7) İVK vardı. Kontrol grubunun % 34,4'ünde (n = 21) İVK vardı. Annede sigara içimi olanlarda İVK gelişimi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,043) (Tablo 29).

Tablo 29. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Sigara içimi olanlar (n = 10)	Kontrol (n = 61)	p
PDA	% 70 (n = 7)	% 47,52 (n = 29)	0,307
Prematüre apnesi	% 40 (n = 4)	% 54,1 (n = 33)	0,504
Hipoglisemi	% 10 (n = 1)	% 11,5 (n = 7)	1,000
NEK	% 30 (n = 3)	% 9,8 (n = 6)	0,108
İVK	% 70 (n = 7)	% 34,4 (n = 21)	0,043
Sepsis	% 40 (n = 4)	% 34,4 (n = 21)	0,733
Pnömoni	% 10 (n = 1)	% 8,2 (n = 5)	1,000
Pnömotoraks	% 10 (n = 1)	% 6,6 (n = 4)	0,543

4.6. Annede Gestasyonel Diyabet Olanların Kontrol Grubu ve Diğer Risk Faktörleri İle Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan RDS tanıılı tüm hastaların (n = 128) % 8,6'sını (n = 11) annede gestasyonel diyabeti olanlar oluşturdu Risk faktörü olarak annede gestasyonel diyabeti olanların % 36,4'ü (n = 4) kız, % 63,6'ısı (n = 7) erkekti; kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kız, % 49,2'i (n = 30) erkekti. Gestasyonel diyabeti olanlar ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,377). Annede gestasyonel diyabet olan grupta doğum ağırlığı ortalama 795±143,091, kontrol grubunda ortalama 1075,48±91,221, idi. Gestasyonel diyabet olan annelerin % 45,5'i (n = 5) 18-34 yaş aralığında, % 54,5'u (n = 6) 35 yaş ve üzerindeydi. Kontrol grubunda annelerin % 78,7'si (n = 48) 18-34 yaş aralığında, % 21,3'ü (n = 13) 35 yaş ve üzerindeydi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel diyabeti olanlar ile kontrol grubu arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,056).

Annede gestasyonel diyabet olan grupta konvansiyonel modda izlem süresi ortalama 30,00±17,616 gün (5-64), kontrol grubunda konvansiyonel modda izlem süresi ortalama 10,67±1,710 (2-25) gündü. Risk faktörü olarak gestasyonel diyabeti olanlarda konvansiyonel modda izlem süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p = 0,040) (Tablo 30).

Tablo 30. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, hastanede yatış süresi, mekanik ventilatör süresinin karşılaştırılması

	Annede GDM olanlar (n=11)	Kontrol (n=61)	p
nCPAP ve nSIMV izlem süresi	23,667±17,7044 (4-59)	9,952±1,658 (2-36)	0,820
nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı	6,167±0,2186 (5,9-6,6)	5,890±0,892 (5-6,5)	0,844
Konvansiyonel modda izlem süresi	30,00±17,616 (5-64)	10,67±1,710 (2-25)	0,040
HFOV izlem süresi	6,86±1,074 (1-20)	8,33±4,485 (2-17)	0,564
Mekanik ventilatörde izlem süresi	38,33±22,101 (8-81)	17,19±2,143 (6-36)	0,912
Toplam oksijen alma süresi	71±44,242 (19-159)	36±4,112 (10-71)	0,963
TPN süresi	53,33±27,721 (18-108)	35,9±5,365 (6-102)	0,667
Beslenmeye başlanan gün	9,67±6,227 (2-22)	7,29±0,969 (6-102)	0,930
Antibiyotik süresi	30,33±13,170 (19-64)	23,29±3,171 (6-60)	0,772

Annede gestasyonel diyabet olan grupta % 27,3 (n = 3) hasta kaybedildi, kontrol grubunda % 18 (n = 11) hasta kaybedildi. Annede gestasyonel diyabet olan grup ile

kontrol grubu arasında prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0,438) (Tablo 31).

Tablo 31. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması, mortalite ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	Annede GDM olanlar (n=11)	Kontrol (n=61)	p
Hastanede yatış süresi	74,33±47,558 (19-169)	67,67±7,458 (18-144)	0,938
SNAP-PE 2 skorlaması	88,33±4,667	45,24±6,137	0,807
Exitus	% 27,3 (n = 3)	% 18 (n = 11)	0,438

Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 32).

Tablo 32. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede GDM olanlar (n = 11)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 18,2 (n = 2)	% 26,9 (n = 16)	1,000
BPD	% 18,2 (n = 2)	% 11,5 (n = 7)	0,619
Prematüre anemisi	% 18,2 (n = 2)	% 21,3 (n = 13)	1,000

Annede GDM olanlarda hipoglisemi % 63,6 (n = 7), kontrol grubunda % 11,5 (n = 7) idi. Annede GDM olanlarda hipoglisemi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p = 0,001) (Tablo 33).

Tablo 33. Annede GDM olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Annede GDM olanlar (n = 11)	Kontrol (n = 61)	p
PDA	% 45,5 (n = 5)	% 47,52 (n = 29)	0,898
Prematüre apnesi	% 63,6 (n = 7)	% 54,1 (n = 33)	0,744
Hipoglisemi	% 63,6 (n = 7)	% 11,5 (n = 7)	0,001
İVK	% 27,3 (n = 3)	% 34,4 (n = 21)	0,741
Sepsis	% 45,5 (n = 5)	% 34,4 (n = 21)	0,511
Pnömotoraks	% 18,2 (n = 2)	% 6,6 (n = 4)	0,226

4.7. Risk Faktörü Olarak Çoğul Gebelik Olanların Kontrol Grubu ve Diğer Risk Faktörleri İle Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 10,9'unu (n = 14) çoğul gebelik olanlar oluşturdu. Risk faktörü olarak çoğul gebelik olan grubun % 28,6'sı (n = 4) kız, % 71,4'ü (n = 10) erkekti; kontrol grubunun % 50,8'i (n = 31) kız, % 49,2'i (n = 30) erkekti. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,132). Çoğul gebelik olan grupta 1163,75±333,188 (580-2010), kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı 1075,48±91,221 (540-2565) idi. Çoğul gebelik olan grubu ile kontrol grubu arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,984). Çoğul gebelik olan grupta annelerin yaş ortalaması 28,75±4,854 (20-41), kontrol grubunun anne yaşı ortalaması 28,52±1,309 (19-41) idi. Risk faktörü olarak çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,462).

Tablo 34. Annede çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında yapılan tedaviler, hastanede yatış süresi, mekanik ventilatör süresi karşılaştırılması

	Çoğul gebelik olanlar	Kontrol	p
nCPAP ve nSIMV izlem süresi	13,250±5,7933 (2-29)	9,952±1,658 (2-36)	0,793
nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı	6,225±0,2287 (5,7-6,7)	5,890±0,892 (5-6,5)	0,083
Konvansiyonel modda izlem süresi	8,75±3,473 (3-17)	10,67±1,710 (2-25)	0,900
HFOV izlem süresi	6,25±3,683 (1-17)	6,86±1,074 (1-20)	0,912
Mekanik ventilatörde izlem süresi	15±6,988 (4-34)	17,19±2,143 (6-36)	0,817
Toplam oksijen alma süresi	36,25±14,568 (7-73)	36±4,112 (10-71)	0,822
TPN süresi	26,75±6,047 (14-41)	35,90±5,365 (6-102)	0,739
Beslenmeye başlanan gün	4,75±1,750 (1-9)	7,29±0,969 (2-16)	0,560
Antibiyotik süresi	21,25±6,613 (7-39)	23,29±3,171 (6-60)	0,749

Çoğul gebelik olan grupta % 21,4 (n = 3) hasta kaybedildi, kontrol grubunda % 18 (n = 11) hasta kaybedildi. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0,717) (Tablo 31).

Tablo 31. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında SNAP-PE II skorlaması ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	Çoğul gebelik (n = 14)	Kontrol (n = 61)	p
Hastanede yatış süresi	73,25±16,494 (29-105)	67,67±7,458 (18-144)	0,591
SNAP-PE 2 skorlaması	42,75±3,497	45,24±6,137	0,507
Exitus	% 21,4 (n = 3)	% 18 (n = 11)	0,717

Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 32).

Tablo 32. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin uzun dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Çoğul gebelik (n = 14)	Kontrol (n = 61)	p
ROP	% 14,3 (n = 2)	% 26,9 (n = 16)	1,000
BPD	% 14,3 (n = 2)	% 11,5 (n = 7)	0,672
Prematüre anemisi	% 35,7 (n = 5)	% 21,3 (n = 13)	0,303

Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 33).

Tablo 33. Çoğul gebelik olan grup ile kontrol grubu arasında prematüriteliğin akut dönem sorunlarının karşılaştırılması

	Çoğul gebelik olanlar (n = 14)	Kontrol (n = 61)	p
PDA	% 44,9 (n = 6)	% 47,52 (n = 29)	0,751
Prematüre apnesi	% 57,1 (n = 8)	% 54,1 (n = 33)	0,837
İVK	% 35,7 (n = 5)	% 34,4 (n = 21)	1,000
Sepsis	% 35,7 (n = 5)	% 34,4 (n = 21)	0,511
Pnömoni	% 14,3 (n = 2)	% 8,2 (n = 5)	0,608

5. TARTIŞMA

RDS vakalarının çoğunluğu preterm bebeklerde görüldüğünden erken doğum ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek için obstetrik ve neonatal stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. 1933'te Wyllie tarafından hazırlanan gözlem çalışmasından bu yana, birçok araştırmacı, erkek yenidoğanın genel morbidite ve mortalitesinde gözlenen “dezavantaj”ı vurguladı.⁹⁸ Dani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada erkeklerde kızlara oranla RDS gelişimi daha fazla saptanmıştır (erkek-kadın oranı ~ 1.3).⁴¹ Çalışmamızda hastaların % 46,1'inin (n = 59) cinsiyeti kız, % 53,9'nun (n = 69) cinsiyeti erkekti (erkek-kadın oranı ~ 1.16). Literatürde olduğu gibi RDS kızlara göre erkeklerde daha yüksek bir oranda gelişme eğilimindedir.

Son zamanlarda sezaryen doğum daha yaygın hale gelmiştir. Çalışmamızda doğumların % 84,4'ü (n: 108) C/S ile, % 15,6'sı (n: 20) NSVY ile gerçekleşti. Doğum şekli açısından çoğu çalışma, sezaryen ile doğan bebeklerin RDS gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.^{99,100} Bu bulguları doğrulayan analizlerimizde RDS riski spontan doğum ile karşılaştırıldığında, sezaryen ile doğan bebeklerde daha yüksekti. Olgularımızın önemli bir kısmının (% 84,4) doğum şeklinin sezaryenle olması, bu klasik bilgiyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çok düşük gebelik haftası olan bebekler için EuroNeoStat Yıllık Raporu 2010, 24-25. gebelik haftasında doğan yenidoğan bebeklerde RDS sıklığı % 92, 26-27 gebelik haftasında olanlar için % 88, 28-29 gebelik haftasında doğanlar için % 76 ve 30-31 gebelik haftasında doğanlar için % 57 gibi bir orana işaret etmektedir.³² Zhang, preterm bebeklerde 30 haftalık gebelik haftasından önce doğan RDS insidansı olarak % 50 olarak bulmuştur.¹⁰¹ Çalışmaya aldığımız 128 bebeğin % 26,6'sı 26. gebelik haftasında, % 13,3'ü 27.gebelik haftasında, % 16,4'ü 28. gebelik haftasında, % 12,5'i 29. gebelik haftasında, % 12,5'i 30. gebelik haftasında, % 8,6'ü 31. gebelik haftasında, % 10,2'ü 32. gebelik haftasında doğan bebeklerden oluşmuştur. Sonuçlar gebelik haftasının düşüklüğünün RDS'nin en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu desteklemiştir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde mortalitenin önceden belirlenmesi son derece önemlidir. Çalışmamızda mortaliteyi öngörebilmek için SNAP-PE II skorlaması kullanılmıştır. Mia RA ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada 30 ve üstü bir skor, Suksham Jain ve Anuradha Bansal'in çalışmasında 40 ve üstü bir skor daha

yüksek mortalite ile ilişkilendirildi.^{102,103} Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın 23'ü kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların (n: 23) SNAP-PE II skorlaması ortalaması 71,4348±2,24961, şifa ile taburcu olan hastaların (n: 105) SANAP-PE II skorlaması ortalaması 24,6571±2,45662 idi. SNAP-PE II skorlaması ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Çalışmamızın sonucunda SNAP-PE II skoru mortalite korele idi.

Obez kadınlar gebelik boyunca aralarında gestasyonel diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum ve gebelik sonrası kiloların verilememesinin de bulunduğu pek çok komplikasyon ile karşı karşıya kalırlar.^{104,105} Fazla kilonun bebek için ortaya çıkardığı tehlikeler prematürite, ölü doğum, konjenital anomaliler, makrozomi nedeniyle yaşanan doğum hasarları ve çocukluk çağında obezite olarak sıralanabilir.^{106,107} Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tekil gebeliklerde annelerdeki şişmanlık ve obezitenin preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek ile ilişkisini incelemek amacıyla 64 kohort ve 20 vaka kontrol çalışmasından oluşan 84 araştırmanın sistematik derleme ve meta analizi yapılan bir çalışmada, şişman ve obez kadınların 32. haftadan önce preterm doğum ve 37. haftadan önce indüksiyonla preterm doğum için yüksek risk altında oldukları saptanmıştır.¹⁰⁸ 49 çalışmanın sistematik derlemesinde, VKİ arttıkça preterm doğum riskinin arttığı, bebeklerde respiratuvar distres olduğu ve bu durumun da resüsitasyon uygulanmasını arttırdığı belirtilmiştir.¹⁰⁹ Obez kadınlarda obez olmayan kadınlara göre preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus ve özellikle ilerlemeyen travay nedeniyle yapılan sezaryen oranı yüksektir.¹¹⁰ Bazı çalışmalar çok miktarda sigara içenlerin az miktarda içenlere göre daha kilolu olduklarını göstermiştir.¹¹¹ Sigara kullanımının insülin duyarlılığını azalttığı, abdominal bölgede yağ depolanmasına yol açarak bel/kalça oranını artırabildiği bilinmektedir.¹¹² Çalışmamızın risk faktörlerinden biri olan sigara içimi ayrıca tartışılmıştır. Annelerin gebelik öncesi VKİ değerlerine göre çalışma kapsamına alınan 128 olgu, VKİ değerlerine göre iki ayrı grupta incelendi. Buna göre VKİ 30 kg/m² altındaki gebeler obez olmayan VKİ grubunda iken, >30 kg/m² grubunda olanlar yüksek VKİ (obez) olarak kabul edildi. Annenin VKİ>30 kg/m² olanlar vaka grubunda % 41,8 (n: 28), kontrol grubunun % 27,9 (n: 17) idi. Vaka ve kontrol grupları arasında annenin VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,043). Bununla birlikte sonuçlar değerlendirildiğinde maternal obezitenin disfonksiyonel doğum, sezaryen ihtiyacına yol

açması ve preterm doğum riskini artırması nedeniyle, RDS gelişimine katkı sağladığı düşünülmüştür. Vaka grubunda obez sayısının anlamlı şekilde fazla olması, obezitenin gestasyonel hipertansiyon ve gestasyonel diyabet için bir risk faktörü olmasının ve sigara içiminin etkili olduğu düşünülmüştür.

Gebelikte hipertansif bozuklukların hem anne hem de fetüs üzerinde zararlı etkileri vardır. Bununla birlikte preeklampsisi ve RDS arasındaki ilişki, tartışma konusu olmuştur.^{113,114} Wang ve ark. yapmış olduğu çalışmada preeklampsisi veya gestasyonel hipertansiyonlu kadınların preterm bebeklerinde RDS riskinde iki kat artış olduğunu bildirmiştir.¹¹⁵ Chang ve arkadaşlarının çalışmasında, preeklampitik annelerin bebekleri ve preeklampitik olmayan annelerin bebeklerinde RDS sıklığı araştırılmış, gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranı iki kat daha yüksek bulunmuş, 32 haftadan büyük bebeklerde ise RDS sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.⁶⁰ Jelin ve arkadaşlarının bir çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinde RDS oranları artmış olarak bulunmuştur.^{61,62} Gebelikle indüklenen hipertansif bozukluklar (özellikle orta ve şiddetli preeklampsisi) ile fetal akciğer maturasyonu arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Bazı çalışma sonuçları hızlandırılmış bir olgunlaşmayı gösterirken, diğer çalışmalar fetal akciğer maturasyonunda hızlanma olmadığını ve hatta biraz gecikme olduğunu göstermektedir.^{116,117} Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olması respiratuvar distres sendromu gelişimi için risk faktörüdür. Ancak çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastanede kalma süresi, toplam oksijen alma süresi, prognoz, mekanik ventilatör süresi ve prematüritelik sorunları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan respiratuvar distres sendromlu bebeklerdeki artmış akciğer matüritesi ile ilişkili olmuş olabilir. Annenin hipertansif bozuklukları ile fetal akciğer maturasyonu arasındaki tartışmalı ilişki için daha kapsamlı çalışmalar planlanabilir.

Preeklampsisi; prematürite, fetal büyüme geriliği, asfiksiye neden olabilir.¹¹⁸ Ağır gestasyonel hipertansiyon ve/veya preeklampsisi olanlarda hafif gestasyonel hipertansiyon ve/veya preeklampsisi olanlara göre daha fazla erken doğum, fetal büyüme geriliği ve RDS görülmüştür.¹¹⁹ Anand ve ark. SGA bebeklerinin insidansının hipertansif grupta dört kat daha fazla olduğunu gösterdi (% 44,5 ve % 11).¹²⁰ Çalışmamızda annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi olan grupta SGA'sı

olanlar % 36,8 (n = 7), kontrol grubunda SGA'sı olanlar % 14,8 (n = 9) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında SGA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,050). Diğer çalışmalara benzer şekilde kontrol grubuna göre annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SGA daha yüksek oranda saptanmıştır.

Mc Donald ve arkadaşları, Grup B streptokok (GBS) kolonileşmesiyle erken eylem arasında kesin ilişki bulmuşlardır. Bu grubun çalışmasında, Grup B streptokok kolonizasyonunun görüldüğü gebelerde erken eylem oranı % 18,5 iken, Grup B streptokok negatif kadınlarda bu oran % 5,5 bulunmuştur.¹²¹ Preterm doğum ile çeşitli ürogenital bölge enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu çok sayıda çalışma bildirmiştir.¹²² Pozitif bir kültür, histolojik koryoamniyonit varlığı ile korelasyon gösterir; bununla birlikte, bu enfeksiyonların çoğu ve preterm doğum arasında nedensel ilişkiler kanıtlanmamıştır ve tartışmalıdır.^{122,123} RDS için en büyük risk faktörü düşük gebelik haftasıdır ve hastalığın gelişimi prematüre ile ilişkili sürfaktan sentezinin bozulması ile başlar. Annenin gebelikteki ürogenital enfeksiyonları preterm doğuma neden oldukları için RDS için bir risk faktörüdür. Chan ve ark. yapmış olduğu çalışmada maternal enfeksiyon ya da kolonizasyon olmayan annelerin yenidoğanlarına kıyasla, bakteriyel enfeksiyon ya da kolonizasyonlu annelerin yenidoğanlarında erken başlangıçlı neonatal sepsis düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu ilişki uzun süredir anlaşılrsa da, orantısız enfeksiyon riskinin büyüklüğü henüz sistematik olarak belgelendirilmemiştir. Enfekte olmuş annelerin yeni doğmuş bebeklerine kıyasla, enfekte annelerin yeni doğanların erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon oranlarının yedi kat daha fazla olduğu bulunmuştur.¹²⁴ Grup B streptokoklar ile maternal kolonizasyonun neonatal sepsisin olasılığını artırdığı gösterilmiştir.¹²⁵ Annede İYE olan grubun % 69,2'sinde (n = 9) sepsis gelişirken, kontrol grubunda % 34,4'ünde (n = 21) sepsis gelişti. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,020). Uzun süredir bilinen maternal enfeksiyonlarla neonatal sepsis ilişkisi bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda annede İYE olan grupta antibiyotik kullanım süresi ortalama 30,80±5,826 (9-43) gün, kontrol grubunda ortalama 23,29±3,171 (6-60) gündü. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

(p = 0,010). Annede İYE olan grupta daha uzun antibiyotik kullanım süresi neonatal sepsisin bu grupta daha fazla görülmesiyle ilişkilidir. Ayrıca annede İYE olan grupta ortalama 93,80±22,413 (19-153) gün, kontrol grubunda toplam hastanede yatış süresi ortalama 67,67±7,458 (18-144) gündü. Risk faktörü annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında toplam hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,048). İYE olan annelerden doğan RDS'li bebeklerin daha uzun süre hastanede yatışı bu grupta daha fazla gözlenen diğer prematüre sorunlarıyla ilişkilendirilebilir.

Prematüre retinopatisi gelişiminden sorumlu tutulan olası risk faktörleri ile ilgili çok sayıda çalışmada pek çok maternal, perinatal ve postnatal faktörün rolü irdelenmiş ve farklı çalışmalarda farklı faktörler prematüre retinopatisi ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur.^{126,127} Neredeyse tüm çalışmalarda hastalık gelişiminde en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı ve oksijen tedavisi olarak bulunmuştur.¹²⁸ Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan 402 bebek üzerinde olası 38 risk faktörü araştırılmış ve çok değişkenli analizde 10 faktör bağımsız olarak prematüre retinopati ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerden, düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, yedi günden uzun süreli ventilasyon, yüksek hacimde kan transfüzyonu retinopati insidansında artışla ilişkili bulunmuştur.¹²⁹ Vaka grubunda ROP gelişme olasılığının kontrol grubuna göre 4,885 kat arttığı bulunmuştur, fakat bu önemli risk faktörü olmasına yetmemiştir (odds ratio = 4,885, p = 0,052). Çalışmamızda vaka grubunun daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmış olması, toplam oksijen alma süresinin uzun olması bu durum için bir risk faktörüdür. Bununla birlikte risk faktörlerinin birçoğu eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunabildiği için hangisinin diğerlerinden bağımsız etken olduğunu değerlendirmek zordur.

Preterm yenidoğanın enfeksiyonun ve inflamatuvar mediatörlere maruziyetinin artmış ROP riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Büyük bir kohort çalışmasında, erken başlangıçlı sepsis gelişen bebeklerde ciddi ROP riski artmıştır.¹³⁰ Enfeksiyon ROP seyrini kötüleştirebilir. Etkilenen bebeklerin bir çalışmasında, kandidemi olanların eşik ROP'ye ulaşma olasılıkları daha yüksekti ve kandidemi olmayanlara kıyasla cerrahi müdahale gerektiriyordu.¹³¹ Çalışmamızın sonucunda kontrol grubunda % 16,4'ünde (n = 10) ROP gelişti, % 83,6'sında (n: 51) ROP gelişmedi. Annede İYE

olan grubun % 53,8'sinde (n = 7) ROP gelişti, % 46,2'sinde (n = 6) ROP gelişmedi. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,008). Çalışmamızda annede idrar yolu enfeksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak neonatal sepsis gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştı. Çalışmamızın bir diğer sonucu maternal İYE olan grupta kontrol grubuna göre ROP'un daha fazla olmasıydı. Bu durum daha önce literatürde tespit edildiği gibi erken başlangıçlı sepsis gelişen bebeklerde ciddi ROP riski artışıyla ilişkili olabilir.

RDS'li preterm bebekte, hipoksiye duyarlı fragil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite ve serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volümü değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilir.¹³² Amerika Birleşik Devletleri (% 14), Kanada (% 13) ve Birleşik Krallık (% 20) gibi gelişmiş ülkelerde sigara içilme oranı kadınlar arasında yüksektir.¹³³ Spinillo ve ark. çalışmasında maternal sigara içimi ile grade 2 veya daha fazla İVK arasındaki ilişkiyi bildirmiştir.¹³⁴ Çalışmamıza uygun olarak, Isayama ve ark. yapmış olduğu geniş nüfus tabanlı kohort çalışmasında, maternal sigara içiminin preterm yenidoğanlarda ağır İVK, daha uzun oksijen kullanımı, daha uzun mekanik ventilasyon süreleri ve uzun hastanede kalış süreleri gibi önemli etkiler tespit edildi.¹³⁵ 497 yaşayan preterm bebeği (gebelik haftasında <27 haftada doğmuş) inceleyen bir İsveç kohort çalışmasında anne sigara içimi ile ROP'da azalma arasında ciddi bir ilişki, İVK, PVL, BPD, NEK ile ilişki olmadığını bildirmiştir.¹³⁶ Çalışmamızda sigara içimi olan grubun % 70'inde İVK vardı, kontrol grubunun % 34,4'ünde İVK vardı. Maternal sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında İVK gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p = 0,043). Annede sigara içimi olan grupta hastanede yatış süresi ortalama 83,60±12,580 (49-126) gün, kontrol grubunda toplam ortalama 67,67±7,458 (18-144) gündü. Risk faktörü olarak sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında ortalama hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,035). Sigara içen grupta hastanede yatış süresinin uzaması gelişen ek komplikasyonlara bağlı olmuş olabilir. Tutarsız sonuçların nedenlerinden biri, küçük örneklem büyüklükleri ve bu araştırmalarda çeşitli karıştırıcı değişkenler için uygun ayarlamaların olmaması olabilir. Erken doğan bebeklerde doğum öncesi sigara içilmesinin beyni nasıl etkilediğinin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, bazı kısıtlamalar dikkat

çekiciydi. Anne ve bebek dosyalarından geriye dönük veri toplama yönteminin kullanılmasının yanı sıra, annelerin suçluluk duyguları nedeniyle bildirimde bulunma olasılığının düşük olması nedeniyle anne sigara içme oranı hafife alınmış olabilir. Bu durum anne sigara içimi ile bebek sonuçları arasındaki ilişkinin tahmini gücünü azaltacaktır. Ayrıca, sigara içme miktarı ile bebek sonuçları arasındaki herhangi bir doz-etki ilişkisini değerlendiremedik. Dolayısıyla, gerçek ilişki bu çalışmada tespit edilenlerden daha büyük olabilir.

Curet ve ark. maternal sigara içimi olmayan bebeklerde RDS insidansının, maternal sigara içimi olan bebeklerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.⁹ Benzer sonuçlar diğer yazarlar tarafından belgelenmiştir.¹³⁷ Sigara dumanına maruz kalan fetuslarda akciğer matürasyonunun hızlanması, sigara içen annelerin bebeklerinde RDS riskinin azalması ile tutarlıdır. Anne sigarası, doğrudan veya dolaylı olarak kortizol üretimini ve/veya sekresyonunu arttırarak akciğer olgunlaşmasını etkileyebilir. RDS riskinde azalma olmasına rağmen, duman maruz kalan fetüslerin erken pulmoner olgunluğa eriştiği gelişim süreci anormaldir ve sigara içen annelerin bebeklerinde azalmış akciğer fonksiyonuna ve artan solunum yolu hastalığına katkıda bulunabilir.¹³⁸ Çalışmamızda annede sigara içimi olan grup, diğer risk faktörlerinin olduğu grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı diğer risk faktörlerinin olduğu grupta daha yüksekti ($p = 0,032$). Bu durum annede sigara içimi olan grupta akciğer maturasyonunun hızlanması ile ilişkili olabilir. Bu çalışma gebelikte anne sigara içimi ile preterm bebeklerde zararlı etkiler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Hamile kadınları sigara içmekten alıkoyma çabalarına rağmen, sigara içme oranı özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek kalmıştır. Çalışmamızın sonuçları, danışmada kullanılarak hamile kadınların sigara içmekten vazgeçmelerinin yanı sıra gelecekte sigara içilmez bir toplum kurma hareketi teşvik edebilir. Gebelik sırasında sigara içmenin sonuçlarını açıklayan sağlık çalışanları tarafından uygulanan bir program bu sonuçları azaltabilir.

Diyabetik annelerden doğan bebekler, diyabetik olmayan annelerde doğan bebeklerden daha erken doğum yapma olasılığına sahiptir. Belirli bir gebelik haftasında, diyabetik anne bebeklerinde RDS gelişme olasılığı daha yüksektir çünkü maternal hiperglisemi, sürfaktan sentezini geciktirir.¹³⁹ Hastalığı iyi kontrol edilen annelerin prematüre bebeklerinde RDS riski, diyabetik olmayan annelerde benzer bir gebelik

haftasında doğanlara yakındır.¹⁴⁰ Çalışmamızda annede gestasyonel diyabet olan grupta konvansiyonel modda izlem süresi ortalama $30,00 \pm 17,616$ gün (5-64), kontrol grubunda ortalama $10,67 \pm 1,710$ (2-25) gündü. Risk faktörü olarak gestasyonel diyabeti olanlar ile kontrol grubu arasında konvansiyonel modda ortalama izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,040$). Annede gestasyonel diyabetes mellitusu olan bebekler entübe şekilde daha uzun süre mekanik ventilatörde izlenmiştir. Bu nedenle gebelikte dikkatli medikal ve obstetrik bakım ve uygun neonatal yaklaşım ile diyabetik anne bebeğinde görülebilecek çoğu komplikasyonu önlemek önemlidir.

RDS gerek kendisi ve gerekse izlemde ortaya çıkan komplikasyonları halen erken doğan bebeklerin en önemli sorunlarından biridir. Erken tedavi; hastanede kalma süresi ve sorunlar açısından önemlidir. Preterm doğum, yüksek riskli gebeliklerde sık rastlanan bir durumdur. Çalışmamızda nazal CPAP ve nazal SIMV uygulanma süresi kontrol grubuna göre vaka grubuna göre daha uzundu ($p = 0,044$). Yine maternal risk faktörlerinin olduğu vaka grubunda kontrol grubuna göre toplam oksijen ihtiyacı daha fazla saptandı. Toplam oksijen alma süresi vaka grubunda daha uzundu ($p = 0,047$). Vaka grubunda kontrol grubuna göre hastanede yatış süresi daha uzundu ($p = 0,041$). Lojistik regresyon analizi ile vaka ve kontrol grupları arasında farkı yaratan en etkili bağımsız değişkenler konvansiyonel mod süresi ($p = 0,042$), HFOV süresi ($p = 0,010$), toplam oksijen alma süresi ($p = 0,005$) olarak bulundu. Lojistik regresyon için oluşturulan modele göre konvansiyonel mod süresi, HFOV süresi, toplam oksijen alma süresi vaka grubunda daha uzundu. Maternal ürogenital enfeksiyonlar, maternal sigara içimi, preeklampatik anne ve diyabetik anne bebeklerinde görülebilecek çoğu komplikasyonlar vaka grubunda hastanede yatış süresinin uzamasına, toplam oksijen alma süresi, mekanik ventilatör süresi ve nCPAP, nSIMV süresinde artışa neden olmuş olabilir. Maternal risk faktörü olan bebeklerin olası morbidite ve mortaliteyi azaltmak için prenatal, natal ve postnatal dönemlerde yakından takip yapılmalıdır.

Çoğu çalışmada ilerlemiş maternal yaşın; hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, postpartum kanama, prematüre doğum, plasenta previa, plasenta dekolmanı, sezaryen, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, makrozomi, düşük Apgar skorlu yenidoğanlar ve perinatal mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir.¹⁴¹ 2014'te Norveç'te, ilk doğumda ortalama yaş 28,7, kadınların % 20'si 35 yaşında ve daha büyüktü.¹⁴² Dani ve arkadaşlarının yenidoğan bebeklerde RDS ve yenidoğanın geçici

takipnesi için maternal ve perinatal risk faktörlerini araştırdığı çok merkezli prospektif bir çalışmada ileri anne yaşının daha önce bulunmamış bir ilişki olarak RDS için bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir; böyle bir bulgu, ileri yaşlı annelerde artmış maternal hastalıklar (hipertansiyon, diyabet) nedeniyle, daha sık preterm doğumlar ve C/S ile açıklanabilir.⁴¹ Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, çok ileri anne yaşı gebelikleri yıllar içinde artış göstermektedir. 2015 yılında ülkemizdeki 1.325.783 doğumun 37.850'sini çok ileri maternal yaş gebelikleri oluşturmuştur.¹⁴³ Çalışmamızda tüm hastalarda anne yaşı ortalaması $29,59 \pm 6,015$ (18-43) idi. Annelerin % 75,8'i (n: 97) 35 yaşın altında; % 24,2'si de (n: 31) 35 yaş ve üzerinde idi. Vaka grubunda maternal yaş ortalaması $30,33 \pm 6,187$, kontrol grubunda ortalaması $28,77 \pm 5,750$ idi. Vaka ve kontrol grubu arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasada tüm hasta grubu içersinde % 24,2'nin 35 yaş ve üzerinde olması literatürle benzerdi. Çok ileri anne yaşı gebelikleri maternal ve perinatal komplikasyonlara neden olduğundan ve bu gebelikler; preeklampsi ve gestasyonel diyabetes mellitus gibi olası riskler göz önünde bulundurulduğundan takipleri düzenli yapılmalıdır.

Svenvik ve ark. 5.dakika APGAR sokorunun <7 olanlarda doğumdan önce tanımlanabilir risk faktörleri olup olmadığını araştırdığı çalışma 32. gebelik haftasından önce doğan toplam 260 (% 1,26) bebeği kapsamaktaydı; bunların 89'u (% 34) 5.dakika APGAR skoru <7 idi. Buna karşılık, term bebeklerde 5.dakika APGAR skoru <7 sıklığı sadece % 1,1 idi.¹⁴⁴ Daha önce de yapılan çalışmalarda çok düşük gebelik haftasının ve çok düşük doğum ağırlığının düşük APGAR skorları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁴⁵ Vaka ve kontrol grupları arasında 5.dakika APGAR skoru açısından istatistiksel olarak fark saptanmasa da 5.dakika APGAR skoru <7 olanların oranı literatüre benzerdi.

Neonatal mortalite oranı düşük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir ve 32. gestasyonel haftadan önce doğan preterm bebeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir.¹⁴⁶ Mekanik ventilasyon desteği uygulanan yenidoğanlarda erken dönemde hava kaçağı, santral sinir sistemi kanaması ve sepsis, geç dönemde ise BPD ve ROP gibi komplikasyonların görüldüğü bilinmektedir.¹⁴⁷ Mekanik ventilasyon uygulaması ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi uzadıkça nozokomiyal enfeksiyon riski de artmaktadır.¹⁴⁸ Prognoz üzerinde en etkili olan bağımsız değişkeni belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda

prognoz üzerinde en etkili değişkenler doğum ağırlığı ($p = 0,008$), hastanede yatış süresi ($p < 0,05$) ve konvansiyonel mod süresi ($p = 0,006$) olarak bulundu. Literatürde daha önce belirtildiği gibi çalışmamızda doğum ağırlığı prognoz için en önemli faktörlerden biri olmuştur. Hastanede kalış süresi ve mekanik ventilatörde kalma süresi arttıkça gelişecek komplikasyonlara bağlı mortalitenin arttığını düşünmekteyiz. Yenidoğanda ventilatör destek tedavisiyle daha iyi oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanırken, komplikasyonları nedeniyle ventilasyonun olumsuz etkilerinden yenidoğanları korumak gerekir. Özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların mortalite ve morbiditesinin iyileştirilmesi için, prematüritenin önlenmesi, mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlara uygun destek tedavilerin verilmesi gerekir.

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif oluşu, nispeten olgu sayısının düşüklüğü ve annelerin suçluluk duyguları nedeniyle sigara içimi için bildirimde bulunma olasılığının düşük olmasıdır.

Bu çalışma, maternal ve perinatal risk faktörlerinin değerlendirilmesine yönelik yeni bir referansı temsil etmektedir. Vaka ve kontrol grupları RDS'li bebeklerden oluşan maternal risk faktörlerinin değerlendirildiği benzer bir çalışma literatürde yoktu. Çalışmamız maternal risk faktörü olan RDS'li bebeklerin sonuçların değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler, maternal sigara içimi ile ciddi perinatal sonuçlar arasında net bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Büyük bir halk sağlığı problemi olan gebelik döneminde sigara kullanma alışkanlığı sadece kadının sağlığına zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda gebelik komplikasyonlarına ve yenidoğanda ciddi sağlık problemlerine de yol açar. Risk faktörü olan grubun daha fazla oksijene ihtiyaç duyması, nCPAP ve nSIMV süresinde artış, mekanik ventilatör süresinde artış, hastanede yatış süresinin uzaması, prematüre sorunları ve komplikasyonların daha fazla görülmesi nedeniyle gebelik takiplerinin düzenli yapılarak, gebelerin preterm doğuma ve olası risklerine karşı bilgilendirilmeleri gerekir. Olası riskleri göz önüne alınarak hem anne hem bebek sağlığı için eğitilmiş personellerin görev aldığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu merkezlerde doğum yapması sağlanmalıdır. Bizim çalışmamızı destekleyen bazı çalışmalar mevcut olmalla birlikte bunun yeterli olduğunu söyleyemeyiz. RDS'li bebeklerde maternal risk faktörlerinin etkilerini daha geniş popülasyonla, çok merkezli değerlendirilmesinin sonuçlarımızı destekleyeceğini düşünüyoruz. Bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi

etkileyen maternal risk faktörlerinin bilinmesi, ortaya çıkabilecek problemlerin erken belirlenmesi ve önlenmesini sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Toplam 128 respiratuvar distres sendromu olan bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerin % 46,1'inin cinsiyeti kız, % 53,9'nun cinsiyeti erkekti. Gebeliklerin doğum şekline göre % 84,4'ü (n = 108) C/S ile, % 15,6'sı (n = 20) NSVY ile gerçekleşti.
2. Çalışmaya alınan RDS tanılı tüm hastaların (n = 128) % 52,3'ü (n = 67) vaka grubunu, % 47,7'si kontrol grubunu oluşturmaktadır. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar tüm hastaların % 14,8'ini (n = 19), annede idrar yolu enfeksiyonu olanlar % 10,2'sini (n = 13), annede sigara içim öyküsü olanlar % 7,8'ini (n = 10), annede gestasyonel diyabeti olanlar % 8,6'sını (n = 11), çoğul gebelik olanlar % 10,9'unu (n = 14) oluşturdu.
3. Çalışmaya alınan 128 bebeğin % 26,6'sı 26. gebelik haftasında, % 13,3'ü 27. gebelik haftasında, % 16,4'ü 28. gebelik haftasında, % 12,5'i 29. gebelik haftasında, % 12,5'i 30. gebelik haftasında, % 8,6'ü 31. gebelik haftasında, % 10,2'ü 32. gebelik haftasında doğan bebeklerden oluşmuştur.
4. Vaka grubunun % 47,5'i kızdı, % 56,5'i erkekti. Kontrol grubunun % 50,8'i kızdı, % 49,2'i erkekti. Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
5. Vaka grubunda maternal yaş ortalaması $30,33 \pm 6,187$, kontrol grubunda ortalama $28,77 \pm 5,750$ idi. Vaka grubunda gebelik haftası $28,15 \pm 1,885$, kontrol grubunda ortalaması $28,34 \pm 2,213$ idi. Vaka grubunda $1067,31 \pm 364.135$, kontrol grubunda doğum ağırlığı ortalaması $1188,52 \pm 507.405$ idi. Gruplar ve doğum ağırlığı, gebelik haftası, maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Vaka grubunun % 85,1'ine (n = 57), kontrol grubunun % 83,6'sına (n = 51) C/S uygulandı. Vaka grubunun ise % 14,9'u (n = 10), kontrol grubunun % 16,4'ü (n = 10) NSVY ile doğdu. Doğum şekli ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,819).
7. Vaka grubunda ilaç kullanımı % 46,3, kontrol grubunda % 14,8 idi. Vaka grubunda kontrol grubuna göre ilaç kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vaka grubunda ilaç kullanımı daha fazlaydı.

8. Annenin VKİ'si 18,5-24,9 arasında olanlar vaka grubunda % 14,9, kontrol grubunun % 34,4 idi. Annenin VKİ'si 25-29,9 arasında olanlar vaka grubunda % 43,3, kontrol grubunun % 37,7 idi. Annenin VKİ'si 30-34,99 arasında olanlar vaka grubunda % 38,8, kontrol grubunun % 23 idi. Annenin VKİ'si 35< olanlar vaka grubunda % 3, kontrol grubunun % 4,9 idi. Anne VKİ ile gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde fark saptandı. Vücut kitle indeksi >30 olanlar vaka grubunda daha fazlaydı.
9. Nazal CPAP ve nazal SIMV uygulanma süresi kontrol grubunda 10,574±7,5401 gün, vaka grubunda 14,238±11,711 gündü. Gruplar ile nazal CPAP ve nazal SIMV süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Vaka grubu daha uzun süre nCPAP ve nSIMV'ye ihtiyaç duymuştu.
10. HFOV süresi vaka grubunda ortalama 6,18±5,071, kontrol grubunda ortalama 7,46±5,066 idi. Vaka ve kontrol grupları arasında HFOV süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,329).
11. Vaka grubunda ortalama oksijen alma süresi 34,27±27,154 gün, kontrol grubunda ortalama 26,10±17,33 gündü. Toplam oksijen alma süresi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Vaka grubunun kontrol grubuna göre toplam oksijen alma süresi daha uzundu.
12. Vaka grubunda ortalama hastanede yatış süresi 64,49±35,246 gün, kontrol grubunda ortalama hastanede yatış süresi 52,18±31,771 gündü. Hastanede yatış süresi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Vaka grubunun kontrol grubuna göre hastanede kalma süresi daha uzundu.
13. Çalışmaya alınan 128 hastanın % 18'i kaybedildi, % 82'si şifa ile taburcu edildi. Kaybedilen hastaların SNAP-PE 2 skorlaması ortalaması 71,4348±2,24961, şifa ile taburcu olan hastaların SNAP-PE 2 skorlaması ortalaması 24,6571±2,45662 idi. SNAP-PE 2 skorlaması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. SNAP-PE 2 skorlaması mortaliteyi göstermekteydi.
14. Vaka grubunun % 72,7'sine (n: 48) bir doz sürfaktan, % 27,3'üne (n = 18) iki veya daha fazla doz sürfaktan uygulandı; kontrol grubunun % 68,9'unda (n = 42) bir doz sürfaktan, % 31,1'ine (n = 19) iki veya daha fazla doz sürfaktan

uygulandı. Vaka ve kontrol grupları arasında sürfaktan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

15. Vaka grubunun % 17,9'unda (n = 12), kontrol grubunun % 11,5'inde (n = 7) BPD gelişti. Vaka ve kontrol grupları arasında BPD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
16. Vaka grubunda % 38,8'inde (n = 26), kontrol grubunda % 34,4'ünde (n = 21) intraventriküler kanama gelişti. Vaka ve kontrol grupları arasında İVK gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
17. Annede sigara içimi olan grupta ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı $5,890 \pm 0,0892$ (5-6,5), diğer risk faktörlerinin olduğu grupta $6,095 \pm 0,0924$ (5,4-6,7), kontrol grubunda $5,890 \pm 0,0892$ (5-6,5) idi. Annede sigara içimi olan grup, diğer risk faktörlerinin olduğu grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer risk faktörlerinin olduğu grupta ortalama nCPAP ve nSIMV başlangıç basıncı daha yüksekti.
18. Annede sigara içimi olan grupta toplam hastanede yatış süresi ortalama $83,60 \pm 12,580$ (49-126) gün, kontrol grubunda ortalama $67,67 \pm 7,458$ (18-144) gündü. Risk faktörü olarak sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında ortalama hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sigara içen grupta hastanede yatış süresi daha uzundu.
19. Annede sigara içimi olan grupta beslenmeye başlanan gün ortalama $6,40 \pm 0,678$ (5-9), kontrol grubunda ortalama $7,29 \pm 0,969$ (2-16) idi. Risk faktörü olarak sigara içimi olanlar ile kontrol grubu arasında beslenmeye başlanan gün açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda beslenmeye başlanan gün daha uzundu.
20. Annede sigara içimi olan grubun % 70'inde (n = 7) İVK vardı, kontrol grubunun % 34,4'ünde (n = 21) İVK vardı. Annede sigara içimi olan grup ile kontrol grubu arasında İVK gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sigara içigmi olan grupta İVK daha fazlaydı
21. Annede gestasyonel diyabet olan grupta konvansiyonel modda izlem süresi ortalama $30,00 \pm 17,616$ gün (5-64) gün, kontrol grubunda ortalama $10,67 \pm 1,710$ (2-25) gündü. Risk faktörü olarak gestasyonel diyabeti olanlar

ile kontrol grubu arasında konvansiyonel modda ortalama izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Gestasyonel diyabeti olan grupta konvansiyonel modda izlem süresi daha uzundu.

22. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grupta % 7,7'sinin (n = 1) bir düşüğü, % 15,4'ünün (n = 2) iki düşüğü, % 23,1'inin (n = 3) üç düşüğü vardı. Kontrol grubunun % 23'ünün (n = 14) bir düşüğü, % 6,6'sının (n = 4) iki düşüğü, % 1,6'sının (n = 1) üç düşüğü vardı. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grup ile kontrol grubu arasında annenin düşük sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İYE olan grupta düşük sayısı daha fazlaydı.
23. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanların % 26,3'ü (n = 5) 26-27. gebelik haftasında, % 52,6'i (n = 10) 28-29. gestasyonel haftada, % 21,1'i (n = 4) 30-32 gestasyonel haftada doğdu. Kontrol grubunun % 42,6'sı (n = 26) 26-27. gebelik haftasında, % 23'ü (n = 14) 28-29. gestasyonel haftada, % 34,4'ü (n = 14) 30-32. gestasyonel haftada doğdu. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
24. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SGA'sı olanlar % 36,8 (n = 7), kontrol grubunda SGA'sı olanlar % 14,8 (n = 9) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında SGA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta SGA daha fazlaydı.
25. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta ilaç kullananlar % 78,9 (n: 15), kontrol grubunda ilaç kullanımı olanlar % 14,8 (n = 9) idi. Risk faktörü olarak annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olanlar ile kontrol grubu arasında ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Annede gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olan grupta ilaç kullanımı kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
26. Çoğul gebelik olan grupta toplam hastanede yatış süresi ortalama $73,25 \pm 16,494$ (29-105) gün, kontrol grubunda ortalama $67,67 \pm 7,458$ (18-144) gündü. Risk faktörü olarak çoğul gebelik olanlar ile kontrol grubu arasında

toplam hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

27. Annede İYE olan grubun % 69,2'sinde (n = 9) sepsis gelişti, kontrol grubunda % 34,4'ünde (n = 21) sepsis gelişti. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Annede İYE olan grupta sepsis gelişimi kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
28. Annede İYE olan grubun % 53,8'sinde (n = 7) ROP gelişti, kontrol grubunda % 16,4'ünde (n: 10) ROP gelişti. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Annede İYE olan grupta ROP gelişimi kontrol grubuna göre daha fazlaydı
29. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grupta % 7,7'sinin (n = 1) bir düşüğü, % 15,4'ünün (n = 2) iki düşüğü, % 23,1'inin (n = 3) üç düşüğü vardı. Kontrol grubunun % 23'ünün (n: 14) bir düşüğü, % 6,6'sının (n = 4) iki düşüğü, % 1,6'sının (n = 1) üç düşüğü vardı. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grup ile kontrol grubu arasında annenin düşük sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Annede idrar yolu enfeksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre düşük sayısı daha fazlaydı.
30. Annede İYE olan grupta toplam hastanede yatış süresi ortalama $93,80 \pm 22,413$ (19-153) gün, kontrol grubunda ortalama $67,67 \pm 7,458$ (18-144) gündü. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında toplam hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,048). Annede İYE olan grupta kontrol grubuna göre hastanede yatış süresi daha uzundu.
31. Annede İYE olan grupta antibiyotik kullanım süresi ortalama $30,80 \pm 5,826$ (9-43) gün, kontrol grubunda ortalama $23,29 \pm 3,171$ (6-60) gündü. Risk faktörü olarak annede İYE olanlar ile kontrol grubu arasında antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,010). Annede İYE olan grupta antibiyotik kullanım süresi kontrol grubuna göre daha uzundu.

32. Prognoz üzerinde en etkili olan bağımsız değişkeni belirlemek üzere lojistik regresyon analizi uygulandı. Analiz sonucunda prognoz üzerinde en etkili değişkenler doğum ağırlığı ($p = 0,008$), hastanede yatış süresi ($p < 0,05$) ve konvansiyonel mod süresi ($p = 0,006$) olarak bulundu. Doğum ağırlığı azaldıkça, hastanede yatış süresi ve konvansiyonel mod süresi artıkc mortalite artmaktadır.
33. Vaka ve kontrol grupları arasında farkı yaratan en etkili bağımsız değişkeni belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Vaka ve kontrol grupları arasında farkı yaratan en etkili bağımsız değişkenler konvansiyonel mod süresi ($p = 0,042$), HFOV süresi ($p = 0,010$), toplam oksijen alma süresi ($p = 0,005$) olarak bulundu.
34. Lojistik regresyon analizi sonucunda ROP gelişme olasılığının kontrol grubuna göre 4,885 kat artığı bulunmuştur, fakat bu önemli risk faktörü olmasına yetmemiştir (odds ratio = 4,885, $p = 0,052$). Bununla birlikte % 95 güven aralığı oldukça geniştir (0,984 - 24,241).

7. KAYNAKLAR

1. **Greenough A, Milner AD, Dimitriou G.** Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**; (1).
2. **Valls i Soler A, Pijoán JI, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J.** Comité Directivo de EuroNeoStat. [EuroNeoStat. A European information system on the outcomes of care for extremely low birth-weight infants]. *An Pediatr (Barc)* **2006**; 65(1):1-4.
3. **Hamvas A.** Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St. Louis: Elsevier; **2011**:1106-16.
4. **Jackson JC.** Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; **2012**:633-42.
5. **Aloan CA, Hill TV.** Pulmonary system disorders in the newborn. In: Aloan CA, Hill TV, eds. *Respiratory Care of the Newborn and Child*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott **1997**:145-52.
6. **Ovalı F.** Solunum sıkıntısı ve respiratuvar distres sendromu. *Dağoğlu T, Ovalı F, Neonatoloji*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; **2007**:331-46.
7. **Yurdakök M.** Yenidoğanda Respiratuvar Distres Sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi* **2004**; 4:77-83.
8. **Canpolat FE, Yurdakök M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G.** Birthweight discordance in twins and the risk of being heavier for respiratory distress syndrome. *Twin Res Hum Genet* **2006**; 9(5):659-63.
9. **Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, vanVunakis H, Weiss ST.** Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* **1992**; 79:564-570.
10. **Ramachandrappa A, Jain M.** Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* **2008**; 35(2):373-93.
11. **Moore TR.** A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186:641-50.
12. **Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M.** Then association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 191:1414-7.
13. **Waldemar A. Carlo, Namasivayam A.** Respiratory Tract Disorders, Chapter 101: Respiratory tract diseases: 20th ed, *Nelson Textbook of Pediatrics*, **2016**.

14. **Jackson JC.** Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Eds. *Avery's diseases of newborn*. 9th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, **2012**:633-57.
15. **Eras Z, Bingöler Pekcici EA, Atay G.** Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. *Bakırköy Tıp Dergisi* **2011**; 7(3):85-8.
16. **Türkyılmaz AS, Adalı T, Çağatay Seçkiner P.** Beslenme durumu ve çocuk sağlığı. Doğumda çocukların ağırlıkları ve büyüklükleri. *Türkiye nüfus ve sağlık araştırması (TNSA) 2013*. Ankara; **2014**:172.
17. **Öcal P, Şal V, Çepni I, Raşidova M, Erkan S, Güralp O.** Preterm doğum eylemi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* **2008**; 18(3):161-6.
18. **Avery ME, Mead J.** Surface properties in relation to stelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A. J. Dis. Children* **1959**; 97:517-523.
19. **Obladen M.** History of surfactant research. In: Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ (eds) *Pulmonary surfactant. From molecular biology to clinical practice*. Elsevier, Amsterdam, **1996**:1-18.
20. **Chu J, Clements JA, Cotton EK, Klaus MH, Sweet AY, Tooley WH.** Neonatal pulmonary ischemia. I. *Clinical and physiological studies. Pediatrics* **1967**; 40:709-782.
21. **Halliday HL.** Surfactants: past, present and future. *Journal of Perinatology* **2008**; 28:47-56.
22. **Enhörning G, Robertson B.** Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* **1972**; 50(1):58-66.
23. **Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T.** Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* **1980**; 1(8159):55-9.
24. **Wilson JM, DiFiore JW.** Respiratory physiology and care. In: Coran AG, Adzick NS, editors. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; **2012**:109-123.
25. **Fraga MV, Guttentag S.** Lung development. In: A. Christine, aSUD Gleason, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. Los Angeles, CA: Elsevier/Saunders; **2012**:571-583.
26. **Wert SE.** Normal and abnormal structural development of the lung. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4th ed., Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; **2011**.
27. **Laudy JA, Wladimiroff JW.** The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **2000**; 16(3):284-90.

28. **Fanaroff AA, Martin RJ.** The respiratory distress syndrome. In: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds). *Diseases of the fetus and infant*. 9th edition. St Louis: Missouri, Mosby year book, **2011**:1075-92.
29. **Haagsman HP, Hogenkamp A, van Eijk M, Veldhuizen EJ.** Surfactant collectins and innate immunity. *Neonatology* **2008**; 93(4):288-94.
30. **Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC.** Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **2010**; 126:443.
31. **Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M.** Respiratory morbidity in late preterm births. *Consortium on Safe Labor JAMA* **2010**; 304:419.
32. **EuroNeoStat.** Annual Report for Very Low Gestational Age Infants **2010**. Barakaldo, Spain: The ENS Project
33. **Chakraborty M, Mc Greal EP, Kotecha S.** Acute lung injury in preterm newborn infants: mechanisms and management. *Paediatr Respir Rev* **2010**; 11(3):162-70.
34. **Greenough A.** Pulmonary disease of the newborn. In: Rennie JM (ed). *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology* (5th ed). Churchill Livingstone Elsevier, **2012**:468-485.
35. **Gandy G, Jacobson W, Gairdner D.** Hyaline membrane disease. I. Cellular changes. *Arch Dis Child* **1970**; 45:289-310.
36. **Maitra A.** Diseases of Infancy and Childhood, chapter 10. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Ninth Edition.
37. **Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C.** Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate* **1998**; 74:7-15.
38. **Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM.** Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age less than 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* **2005**; 115:396-405.
39. **Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M.** Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* **2008**; 25:79-83.
40. **Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L.** Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* **1976**; 125:613.

41. **Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M.** Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J* **1999**; 14:155-9.
42. **Rodriguez A, Viscardi RM, Torday JS.** Fetal androgen exposure inhibits fetal rat lung fibroblast lipid uptake and release. *Exp Lung Res* **2001**; 27:13-24.
43. **Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA.** The respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant (7th ed)*. Mosby, **2002**; 1001-1011.
44. **Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R.** Influence of ethnic origin on respiratory distress syndrome in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **1998**; 78:25-8.
45. **Ballabh P., Kumari J., AlKouatly H.B., et al.** Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* **2003**; 107:28-36.
46. **Revenis ME, Johnson-Robbins LA.** Multiple gestations. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **1999**:473-482.
47. **Ramachandrapa A, Jain M.** Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* **2008**; 35(2):373-93.
48. **Anne G.** Pulmonary disease of the newborn. In: Rennie JM (ed). *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology (5th ed)*. Churchill Livingstone Elsevier, **2012**:468-485.
49. **Usher RH, Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, Chua LB.** Estimation of RBC volume in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* **1975**; 26:241-248.
50. **Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM, Jones JG, Turner TL, Wardrop CA.** Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *Br Med J* **1993**; 306:172-175.
51. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2003**; 26 (1):103-5.
52. **Marathe PH, Gao HX, Close KL.** American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes -2017. *J Diabetes* **2017**; 9(4):320-4.
53. **Garrison A.** Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* **2015**; 91(7):460-7.
54. **Moore TR.** A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186:641-50.

55. **Ylinen K.** High maternal levels of hemoglobin A_{1c} associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1987**; 66:263.
56. **Warburton D, Lew SD, Platzker ACG.** Primary hyperinsulinemia reduces active material flux in tracheal fluid of fetal lambs. *Pediatric Res* **1981**; 15:1422.
57. **Madsen H, Ditzel J.** Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **1982**; 143:421.
58. **Carrapato M.** The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med.* **2003**; 31:5-11.
59. **Hedderson M, Ferrara A, Sacks D.** Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* **2003**; 102:850-856.
60. **Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M.** The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 191:1414-1417.
61. **Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB.** Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2010**; 23:389-392.
62. **Jelin AC, Kaimal AJ, Kuzniewicz M, Little SE, Cheng YW, Caughey AB.** Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2012**; 25:2198-2201.
63. **Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL.** Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2010**; 298:575-583.
64. **Wang A, Holston AM, Yu KF, Zhang J, Toporsian M, Karumanchi SA.** Circulating antiangiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2012**; 25:1447-1452.
65. **Kalay S, Cakcak B, Oztekin O, Tezel G, Tosun O, Akcakus M.** The role of VEGF and its soluble receptor VEGFR-1 in preterm newborns of preeclamptic mothers with RDS. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2013**; 26:978-983.
66. **Nogee LM.** Genetic mechanisms of surfactant deficiency. *Biol Neonate* **2004**; 85:314-8.
67. **Hamvas A, Cole FS, Nogee LM.** Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* **2007**; 91:311-7.
68. **Holme N, Chetcuti P.** The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health* **2012**; 22(12):507-512.

69. **Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* **2006**; 117:1669-72.
70. **Pirani BBK.** Smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* **1978**; 33:1-13.
71. **Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R.** Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* **1985**; 8:384-395.
72. **Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, James LS, Blanc WA.** Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* **1985**; 19:408-412.
73. **Sekhon HS, Kelleer JA, Benowitz NL, Spindel ER.** Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 164:989-994.
74. **Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Vunakis HV, Weiss ST.** Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* **1992**; 79:564-570.
75. **Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Vunakis HV, et al.** The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 145:1129-1135.
76. **Jackson JC.** Respiratory Distress in the Preterm Infant. In: A. Christine, aSUD Gleason, editors. **Avery's Diseases of the Newborn**. Los Angeles, CA: Elsevier/Saunders; **2012**:644-657.
77. **Ayşe K.** Respiratuvar Distres Sendromu. *Türkiye Klinikleri 18 J Pediatr Sci* **2013**; 9(1).
78. **Koç G, Doğanay S.** Prematürite ile ilişkili Hastalıklar ve Görüntüleme Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2015**; 11(1):142-7.
79. **Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA.** Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 7.
80. **Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL.** Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; 4.
81. **Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM.** Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* **2014**; 123:1185-1192.
82. **Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP.** Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 12.

83. **Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, Mc- Intosh JJ, Welton NJ.** Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* **2012**; 345:26.
84. **Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; 3:54.
85. **Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE.** Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**; 7:35.
86. World Health Organization:WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva, WHO, **2015**.
87. **Pfister RH, Soll RF.** Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol* **2012**; 39(3):459-81.
88. **Sinha SK, Gupta S, Donn S.** Immediate respiratory management of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* **2008**; 13(1):24-9.
89. **Sekar KC, Corff KE.** To tube or not to tube babies with respiratory distress syndrome. *J Perinatology* **2009**; 29 (2):68-72.
90. **Ramanathan R.** Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology* **2009**; 95(1):1-5.
91. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.** European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2016 update. *Neonatology* **2017**; 111:107-125.
92. **Soll R, Ozek E.** Multipl versus single doses of exogenous surfactant fort he prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**; (1):141.
93. **Davis PG, Henderson-Smart DJ.** Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2003**; 2:143.
94. **Bancalari E, Claure N.** Non-invasive ventilation of the neonate. *Early Hum Dev* **2008**; 84(12):815-19.
95. **Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M.** Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* **2008**; 93(4):309-15.
96. **Uberos J, Miras-Baldo M, Jerez-Calero A, Narbona-López E.** Effectiveness of vitamin A in the prevention of complications of prematurity. *Pediatrics & Neonatology*, **2014**; 55(5):358-362.

97. **Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK.** SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of Pediatrics*, **2001**; 138(1):92-100.
98. **Wyllie J.** Sex differences in infant mortality. *Can Public Health J* **1933**; 24(4):177-85.
99. **Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A.** Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol*. **2012**; 32:780-5.
100. **Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, et al.** Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. **2008**; 336:85-7.
101. **Zhang L, Cao H, Zhao S, Yuan L, Han D, Jiang H, EI AL.** Effect of Exogenous Pulmonary Surfactants on Mortality Rate in Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. In Press, Accepted Manuscript, Available Online 18 August 2015, **2015**.
102. **Mia RA, Etika R, Harianto A, Indarso F, Damanik SM.** The use of score for neonatal acute physiology perinatal extension II (SNAPPE II) in predicting neonatal outcome in neonatal intensive care unit. *Paediatrica Indonesiana*. **2005**; 45:241-45.
103. **Jain S, Bansal A.** SNAPPE II score for predicting mortality in a level II neonatal intensive care unit. *Dicle Med J Cilt*. **2009**; 36(4):333-35.
104. **Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW.** Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* **2001**; 25:1175-1182.
105. **Cedergren MI.** Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* **2004**; 103:219-224.
106. **Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J.** Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2009**; 301:636-650.
107. **Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW.** Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* **2007**; 196:1-322.
108. **McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group.** Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. **2010**; 20(341):3428.
109. **Shaikh H, Robinson S, Teoh TG.** Management of maternal obesity prior to and during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. **2010**; 15(2):77-82.
110. **Lashen H, Fear K, Sturdee DW.** Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* **2004**; 19:1644-1646.

111. **Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J.** Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population. *Obes Res* **2007**; 15(5):1311-8.
112. **Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI.** Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* **2006**; 332:1064-9.
113. **Bowen JR, Leslie GI, Arnold JD, Jones MP, Gallery ED.** Increased incidence of respiratory distress syndrome in infants following pregnancies complicated by hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **1988**; 28:109-112.
114. **Tubman TR, Rollins MD, Patterson C, Halliday HL.** Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* **1991**; 66:52-54.
115. **Wang A, Holston AM, Yu KF, Zhang J, Toporsian M, Karumanchi SA, et al.** Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **2012**; 25(8):1447-1452.
116. **Bent AE, Gray JH, Luther ER, Oulton M, Peddle LJ.** Assessment of fetal lung maturity: relationship of gestational age and pregnancy complications to phosphatidylglycerol levels. *Am J Obstet Gynecol* **1982**; 142(6):664-9.
117. **Piazzze JJ, Maranghi L, Nigro G, Rizzo G, Cosmi EV, Anceschi MM.** The effect of glucocorticoid therapy on fetal lung maturity indices in hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* **1998**; 92(2):220-4.
118. **Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ.** Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* **2005**; 182:332-5.
119. **Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al.** National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186:66-71.
120. **Anand S.** Perinatal Outcome in Growth Retarded Babies Born to Normotensive and Hypertensive Mothers: A Prospective Study. *People's Journal of Scientific Research*. **2012**; 5(1).
121. **Mc Donald HM, O'loghlin JA, Jolley P.** Prenatal microbiological risk factors associated preterm birth. *Br J Obstet Gynecol*. **1992**; 9:190.
122. **Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HH.** Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2009**; 88:958.

123. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, Paden MM, Owen J. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2011**; 204:342.
124. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *Plos Med*, **2013**; 10(8):502.
125. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* **1999**; 103:77.
126. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* **2005**; 34:169-178.
127. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2012**; 55:125-131.
128. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, et al. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *T Klin J Pediatr* **2003**; 12:1-8.
129. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* **2000**; 214:131-135.
130. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. **2010**; 125:736-740.
131. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology* **2002**; 109:80.
132. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* **2009**; 36:737-62.
133. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* **2014**; 311(2):183-192.
134. Spinillo A, Ometto A, Bottino R, Piazzzi G, Iasci A, Rondini G. Antenatal risk factors for germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995; 60:13-19.
135. Isayama T, Shah PS, Ye XY, Dunn M, Da Silva O, Alvaro R, et al. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol* **2015**; 32:1105-1111.

136. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* **2010**; 99(7):978-992.
137. White E, Shy KK, Daling JR, Guthrie RD. Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* **1986**; 67:365-369
138. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Van Vunakis H, Weiss ST. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstetrics and Gynecology*, **1992**; 79(4):564-570.
139. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res*. **1985**; 19(3):253-67.
140. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics* **2011**; 128:848.
141. Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2010**; 148(1):21-6.
142. Medical Birth Registry of Norway (Medisinsk fødselsregister). Database. <http://statistikk.fhi.no/mfr/> Accessed 28 November **2014**.
143. Turkish Statistical Institute. Doğum İstatistikleri 2015. Sayı: 21514. **2016**:26-141.
144. Svenvik M, Brudin L, Blomberg M. Preterm Birth: A Prominent Risk Factor for Low Apgar Scores. *BioMed Research International* **2015**; 8.
145. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. "Predicting low apgar scores of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids," *Obstetrics and Gynecology*, **1995**; 85(2):170-174.
146. Behrman R, Butler A. Institute of Medicine (US). Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington, DC: National Academies Press. xvi, **2007**.
147. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilasyon Tedavisi Gören Yenidoğanların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2002**; 28:1-4.
148. Drews MB, Ludwing AC, Leititis JU, Daschner FD. Low birth weight and nosocomial infection in neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* **1995**; 30:65-72.

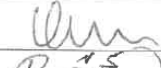
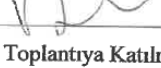
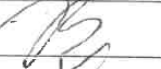
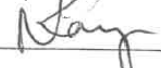
8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Raporu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
69	6 Ekim 2017

KARAR NO 27- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Nejat Narlı yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Nilgün Kula tarafından yürütülmesi öngörülen, "Maternal Risk Faktörlerinin Respiratuar Distres Sendromu Üzerine Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

Maternal Risk Faktörlerinin Respiratuar Distres Sendromu Üzerine Etkisi

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı'nda Prof Dr Nejat Narlı ve Dr Nilgün Kula tarafından yürütülen araştırmamızda, akciğer sorunu nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan premature bebeklerde bu durumun ortaya çıkmasında annelerdeki kimi sorunların (sigara içme, gebelik sırasında hastalık geçirme, kronik bir hastalığı olma, gebelikte ilaç kullanma gibi) etkisi araştırılmaktadır. Araştırmaya dahil olan bebeklerin tıbbi kayıtlarında yer alan bilgiler ve annelerinden genel ve gebelik dönemindeki sağlık durumları hakkında görüşme yoluyla alınan bilgiler, kişisel veriler gizli tutularak toplu halde bilimsel değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır.

Çocuğunuzun araştırmaya dahil olmasını kabul ederseniz, takip ve tedavi düzeninde bir değişiklik olmaksızın, ona ait kayıtlar ve annesinden alınacak bilgiler bilimsel amaçla değerlendirilecektir. Kabul etmemeniz durumunda da takip ve tedavi düzeniniz aksamadan sürdürülecektir. Bebeğinizin çalışmaya dahil olması parasal bir bedel ödemenizi gerektirmemektedir ve size de bir ödeme yapılması söz konusu değildir. Ek bilgi talebiniz olursa Dr Nilgün Kula tarafından sözlü olarak karşılanacaktır.

Çocuğunuzun araştırmamıza katılmasını kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE KENDİME ve ÇOCUĞUMA AİT
TIBBİ BİLGİLERİN ARAŞTIRMADA KULLANILMASINI KABUL EDİYORUM.
(ANNE)

AD-SOYADI:

TARİH:

YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE ÇOCUĞUMA AİT TIBBİ
BİLGİLERİN ARAŞTIRMADA KULLANILMASINI KABUL EDİYORUM.
(BABA)

AD-SOYADI:

TARİH:

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nilgün Kula
Doğum Tarihi ve Yeri : 13 Nisan1987, Kozan/Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Mahfesiğmaz Mah. 79052 Sok. İrem apt. 8/16
Çukurova/ Adana
e.mail : dr.nilgunkula@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Osmaniye Bahçe Toplum Sağlığı Merkezi
Yabancı Diller : İngilizce